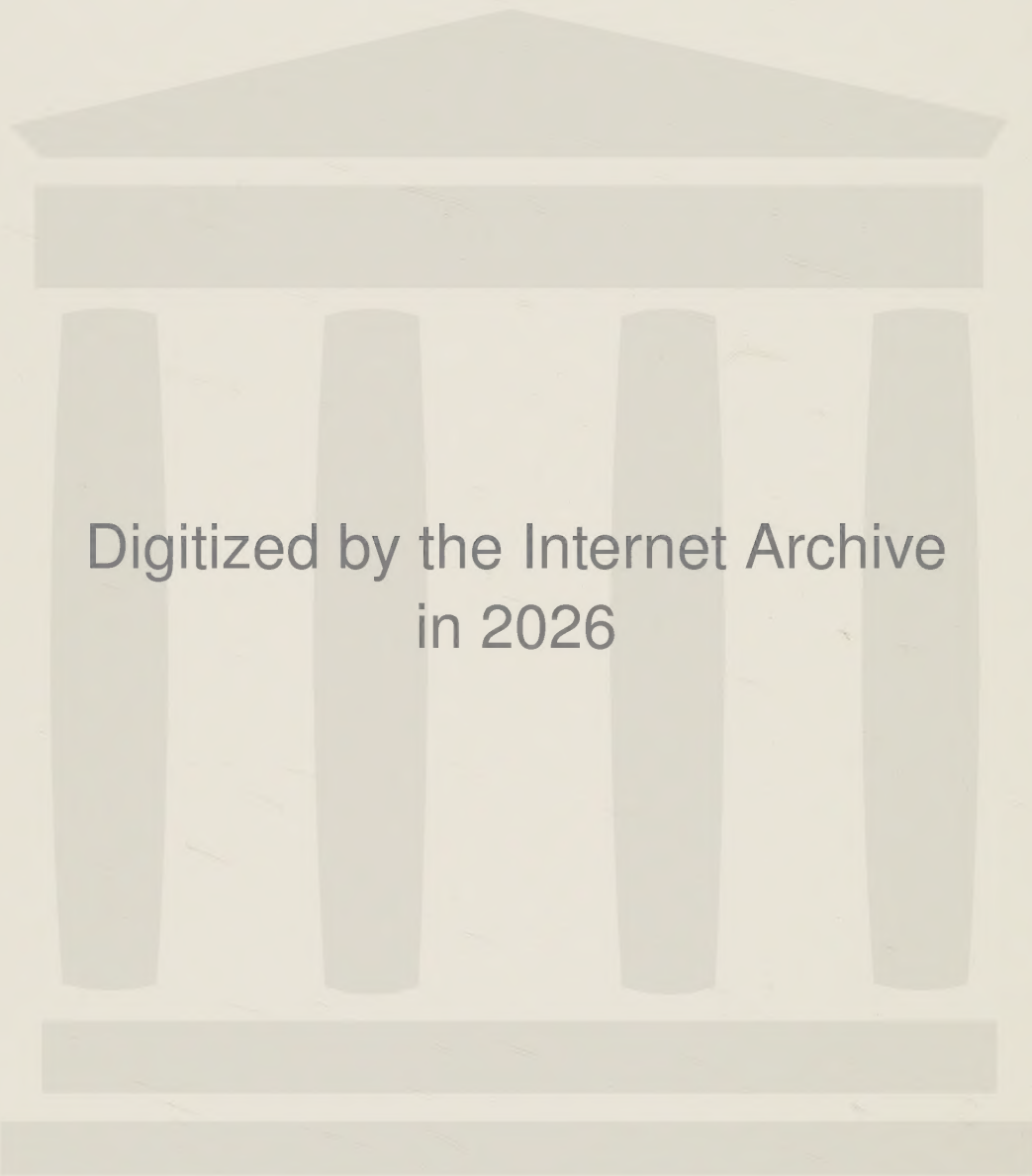


Dieter Kühne

Die Gewebsverträglichkeit verschiedener metallischer Implantatwerkstoffe in Pulverform

Vergleich einer neuentwickelten CoNiCrMoTi-Schmiedelegierung
(PROTASUL-10) mit den bisher gebräuchlichen
Implantatwerkstoffen CoCrMo-Guß (PROTASUL-2) und
FeCrNiMo-Schmiedestahl (AISI-316 L)

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550826_0046

Aus der Orthopädischen Klinik Friedrichsheim der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
(Direktor Prof. Dr. W. Heipertz)

Abteilung für Knochenerkrankungen
(Leiter Prof. Dr. H.-G. Willert)

Die Gewebsverträglichkeit verschiedener metallischer Implantatwerkstoffe in Pulverform

– Vergleich einer neuentwickelten CoNiCrMoTi-Schmiedelegierung (PROTASUL-10) mit den bisher gebräuchlichen Implantatwerkstoffen CoCrMo-Guß (PROTASUL-2) und FeCrNiMo-Schmiedestahl (AISI-316 L) –

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Dieter Kühne
aus Cottbus
Frankfurt am Main 1975

Dekan: Prof. Dr. O. Hövels
Referent: Prof. Dr. H.-G. Willert
Korreferent: Prof. Dr. H. Contzen
Tag der mündlichen Prüfung: 7.7.1975

Herrn Professor Dr. H.-G. Willert danke ich für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes, besonders aber für die laufende Unterstützung und wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

Der medizinisch-technischen Assistentin Fräulein Marita Peter danke ich für die Hilfe bei der Herstellung der histologischen Präparate und die gute Zusammenarbeit.

Herrn Dr. Hans-Peter Fortmeyer, Leiter der Tierversuchsanlage der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und für die Hilfe und Anregungen während des praktischen Teils der Arbeit.



Inhaltsverzeichnis

	Seite		Seite
1. Einleitung	1	5. Diskussion	8
2. Fragestellung	2		
3. Material und Methoden	3	5.1 Diskussion der Versuchsbedingungen	8
3.1 Material	3	5.2 Die morphologischen Komponenten der Fremdkörperreaktion in unseren Versuchen und die anderer in der Literatur beschriebener Fremdkörperreaktionen	8
3.1.1 Versuchstiere	3	5.2.1 Akute Entzündung, Granulationsgewebe	8
3.1.2 Implantate	3	5.2.2 Bindegewebige Vernarbung	8
3.2 Methoden	3	5.2.3 Korrosion und Metallose	9
3.2.1 Versuchsanordnung	3	5.3 Abhängigkeit der Gewebsreaktion von verschiedenen Faktoren	9
3.2.2 Operationsvorbereitung	4	5.4 Sarkomentstehung	10
3.2.3 Operation	4	5.5 Untersuchungen über Fremdkörperreaktionen in der Literatur	10
3.2.4 Fadenentfernung	4	5.6 Andere quantitative Methoden der Bestimmung der Fremdkörperreaktion	11
3.2.5 Abtöten der Tiere	4	5.7 Diskussion der Teilchengröße	11
3.2.6 Herstellung der histologischen Präparate	4		
3.2.7 Auswertung der Gewebsreaktion	4		
4. Untersuchungsbefunde	5	6. Zusammenfassung	12
4.1 Beobachtung der Ratten nach der Operation	5	7. Literaturverzeichnis	13
4.2 Makroskopische Befunde der Operationsgebiete	5	8. Anhang	15
4.3 Mikroskopische Befunde	5		
4.3.1 Reaktionsverlauf bei subcutaner Implantation in den Nacken	5	8.1 Tabellen	15
4.3.1.1 1. bis 6. Woche	5	8.1.1 Chemische Zusammensetzung der untersuchten Legierungen	15
4.3.1.2 6. bis 12. Woche	5	8.1.2 Zusammensetzung des Ameisensäuregemischs	15
4.3.1.3 12. Woche bis 1 Jahr	6	8.1.3 Einbettungsvorgang	15
4.3.2 Reaktionsverlauf bei intraartikulärer Implantation in das Kniegelenk	6	8.1.4 Befundtabellen vom Rücken und vom Kniegelenk	16
4.3.3 Vergleich zwischen subcutaner und intraartikulärer Implantation	6	8.1.5 Darstellung der Befunde im Koordinatensystem	23
4.3.4 Befunde der Kontrollversuche	7	8.2 Abbildungen der histologischen Präparate	30
4.3.5 Vergleich der Reaktionen auf die verschiedenen Metalle	7	8.3 Lebenslauf	40

1. Einleitung

Zur Behandlung von Gelenkerkrankungen, wie vorzeitigen oder verstärkt altersbedingten Verbraucherscheinungen, Verletzungsfolgen, rheumatischen Veränderungen usw., die zu Schmerzen, Einschränkung der Beweglichkeit bis hin zur Versteifung führen können, werden in neuester Zeit künstliche Gelenke eingesetzt. Dabei werden anstelle der zum Gelenk gehörenden Knochenteile künstliche Gelenkkörper, Endoprothesen, eingesetzt.

Da diese Prothesen über Jahrzehnte ohne Störung ihre Funktion erfüllen sollen, müssen in bezug auf Konstruktion und Werkstoffauswahl an sie besondere Anforderungen gestellt werden, wie gute Verankerungsmöglichkeit am Einsatzort, Leichtgängigkeit, mechanische Dauerfestigkeit, Verschleißfestigkeit, Korrosionsbeständigkeit und Körperverträglichkeit (Semlitsch 1973, 1974).

Die Entwicklung von künstlichen Hüftgelenken ist bis jetzt am weitesten fortgeschritten. Für diese, die besonders auf Verschleiß beansprucht werden, benutzt man als Werkstoffpaarungen Metall-Metall oder Metall-Kunststoff (Semlitsch 1973, 1974, Beutler u.a. 1974).

Die ersten Versuche mit künstlichen Hüftgelenken, welche aus Metallkopf und Kunststoffpfanne bestehen, unternahm Charnley 1958 (Charnley, Kamangar, Longfield 1969). Auf McKee und Farrar (McKee und Watson Farrar 1966) gehen Ganzmetallendoprothesen zurück.

Ein Problem bei Endoprothesen aus Metall und Kunststoff liegt im Materialverschleiß und der damit verbundenen Reaktion des umgebenden Gewebes auf die Abriebpartikel (Semlitsch und Willert 1970). Die Gewebsveränderungen, ausgelöst durch den Abrieb, entsprechen einer Fremdkörperreaktion. Nach Contzen stellt eine Fremdkörperreaktion eine Entzündung dar, die „in ihrem lokalen Ablauf pathologisch anatomisch definiert ist“, und die durch jeden in das Körpergewebe eingebrachten Fremdkörper ausgelöst werden kann (Contzen, Straumann, Paschke 1967, Coleman, King, Andrade 1973). Als Ursache der entzündlichen Gewebsreaktion werden teils mechanische, teils chemische, teils physikalische Faktoren angesehen (Cohen 1959, Mittelmeier 1964, Contzen, Straumann, Paschke 1967). Bei metallischen Implantaten spielen dabei die Erscheinungen Korrosion und Metallose eine entscheidende Rolle.

Unter *Korrosion* eines metallischen Werkstoffs versteht man nach Contzen und Mitarbeitern im weitesten Sinne des Wortes Materialzerstörung durch chemische oder elektrochemische Prozesse. (1967).

Als *Metallose* werden zusammenfassend die lokalen Schäden und geweblichen Veränderungen bezeichnet, die der in das Körpermilieu eingebrachte metallische Fremdkörper unmittelbar (durch Druck, durch Zerstörung oder Verdrängung des Gewebes), mittelbar (durch chemische Umsetzung mit der Körperflüssigkeit, durch elektrolytische Vorgänge mit direkter,

galvanischer Beeinträchtigung der Zellvitalität und durch Imprägnation des Lagergewebes mit ionisierten Metallteilchen), sowie schließlich durch die resultierende biologische Reaktion des ortständigen Gewebes verursacht. Wesentlich sind dabei weniger die mechanischen Faktoren als die elektrochemischen Vorgänge zwischen metallischem Implantat und Implantatlager, die die Reaktion des Gewebes beeinflussen. Während es auch Korrosion ohne Metallose gibt, so ist die Korrosion für die Ausbildung der chemisch oder elektrochemisch bedingten Gewebsmetallose Voraussetzung. Eine Metallose setzt also voraus, daß der Werkstoff bereits primär nicht korrosionsfest war, oder daß später Veränderungen im Metallgefüge aufgetreten sind.

Gewisse Metalle und vor allem Legierungen bauen im elektrolytischen Medium an ihrer Oberfläche porenfreie, passive Schichten geringer Ionenleitfähigkeit auf. Diese sind imstande, die Geschwindigkeit der Korrosionsreaktionen bis auf insignifikante Werte zu bremsen. Dieser wünschenswerte Zustand wird durch den Begriff Passivität beschrieben.

Zur Aufrechterhaltung der Passivität des Metalls muß von diesem ausgehend ein stetiger passiver Korrosionsstrom zum Gewebe abfließen und in diesem vom Zellstoffwechsel bewältigt werden. Kann dieser vom Zellstoffwechsel nicht bewältigt werden, so reichern sich Metallionen im Gewebe an, und es entsteht eine Metallose (Contzen, Straumann, Paschke 1967).

Die Metallose umfaßt

- a) submikroskopische Störungen im Stoffwechsel der Zellen
- b) mikroskopische und makroskopische Veränderungen von Proliferation und spezifischer Differenzierungsleistungen sowie entzündliche Reaktion und Nekrose (Contzen, Straumann, Paschke 1967)

Abriebpartikel ohne Korrosion

„Bei chemisch stabilen elektrogenetisch inaktiven Metallimplantaten wird unter aseptischen Bedingungen die chemisch und fermentativ wirksame exsudative Reaktionsphase bald erschöpft sein. Das metallische Implantat wird frühzeitig durch proliferative Entzündungsvorgänge bindegewebig eingeschleitet und somit vom Körpergewebe isoliert. Vor allem in den Weichteilen ist dann stets eine mehr oder weniger dicke fibröse Kapsel nachweisbar, die das Implantat umgibt. Nach einiger Zeit sind keine entzündlichen Zellelemente mehr nachweisbar, weder in der Kapsel noch in den umgebenden Weichteilen.“ (Contzen, Straumann, Paschke 1967)

Abriebpartikel mit Korrosion

Völlig andere Verhältnisse sind jedoch zu erwarten, wenn der eingebrachte Fremdkörper chemisch instabil, gegebenenfalls

ein Metallimplantat elektrogenetisch aktiv ist bzw. geworden ist. Dann werden im Implantatbett stärkere Entzündungsvorgänge ausgelöst und unterhalten, die sich wechselseitig auf das Gewebe und auf das Metallimplantat auswirken, und die Implantate werden anstelle der sonst avaskulären Bindegewebskapsel von Granulationsgewebe umgeben. Der daraus resultierende Komplex Korrosion-Metallose ist bei der therapeutischen Verwendung von Metallimplantaten von entscheidender Bedeutung für den damit angestrebten Erfolg (Contzen, Straumann, Paschke 1967). Korrosion der Metallpartikel ist unerwünscht.

Die Folgen der Fremdkörperreaktion sind neben den Problemen der Korrosion und Metallose mannigfaltig. Während sich eine milde Reaktion zunächst nicht spürbar nachteilig für die Funktion zum Beispiel eines künstlichen Gelenks auswirkt, hinterläßt eine lang andauernde, stetig unterhaltene Auseinandersetzung des Gewebes mit immer neu anfallenden Abriebpartikeln unerwünschte Folgen. Es kommt dann nämlich zur Ausbildung von Narbengewebe, das zu einer fortschreitenden Dickenzunahme der um das künstliche Gelenk entstandenen Kapselschicht führt (Willert und Semlitsch, 1973). Die fortschreitende Verdickung eines Narbengewebes kann erstens zur Bewegungsbehinderung führen, zweitens ist die Gefahr der Sarkomentstehung nicht mit Sicherheit auszuschließen. Die Gefahr der Sarkomentstehung steht nach Ott (1970) in Relation zu Dicke und Masse einer gefäßarmen nekrotischen Narbe. Weitere Gefahren liegen in der Verlegung der Lymphabflußwege durch den Abtransport von Fremdkörperpartikeln und in einer dadurch eventuell erhöhten Infektgefährdung in dem „biologisch minderwertigeren“ Gewebe (Willert und Semlitsch, 1973). Die Hüft-Allo-Arthroplastik erweist sich damit aufgrund praktischer Erfahrungen sowohl als ein operationstechnisches als auch ein geweblich-biologisches Problem, das hauptsächlich darin besteht, wie das Binde- und Stützgewebe auf die Einpflanzung einer Endoprothese reagiert (Mittelmeier 1964).

Die Prothesenoperationen beim Menschen sind bisher ohne tierversimentelle Voruntersuchungen vorgenommen worden

(Mittelmeier 1964). Um so wichtiger erscheint es jetzt bei neuen Materialien, Tierversuche durchzuführen, um das Verhalten dieser Neuentwicklungen kennenzulernen und um Anhaltspunkte für den Einsatz beim Menschen zu gewinnen.

Die Fremdkörperreaktion und die Gewebsverträglichkeit der Abriebpartikel verschiedener für Gelenkendoprothesen infrage kommender Materialien läßt sich experimentell im Tierversuch nach unterschiedlichen Zeitintervallen festhalten und miteinander vergleichen. Unterschiede in der Intensität einer Gewebsreaktion kommen in der Stärke der entzündlichen Fremdkörperreaktion zum Ausdruck, d.h. in der wechselnden Ausdehnung eventueller Nekrosen, im Umfang und in der Dichte von Rundzellinfiltraten, in der Proliferation von Histiozyten und Fibroblasten, die die Tendenz zur Narbenbildung anzeigen, sowie im Auftreten von Fremdkörperriesenzellen im Granulationsgewebe und schließlich auch im zeitlichen Ablauf der Fremdkörperreaktion. Gute Gewebsverträglichkeit eines Implantats wäre zu charakterisieren durch Fehlen von Nekrosen, geringe Infiltration mit Rundzellen, begrenzte Proliferation von Bindegewebszellen und Fehlen von Fremdkörperriesenzellen. Daraus wäre zu schließen, daß der Fremdkörper schnell im Gewebe einheilt, d.h. daß die granulomatöse Reaktion innerhalb kurzer Zeit zur Ruhe kommt und sich ein zartes, dünnsschichtiges Narbengewebe um das Implantat bildet. Schlechte Verträglichkeit würde dagegen gekennzeichnet sein von umfangreichen Gewebsnekrosen, ausgedehnten Rundzellinfiltraten, ausgeprägten granulomatösen Reaktionen mit kräftiger Proliferation von Histiozyten und Fremdkörperriesenzellen. Hält eine solche Fremdkörperreaktion dann über lange Zeit an, kann das womöglich zur Abstoßung des Implantats führen. Kommt es doch zur Einheilung, so ist mit ausgeprägter Narbenbildung zu rechnen.

Für die Testung einzelner Biomaterialien müssen die Gewebsreaktionen, die durch den Abrieb von Kunststoffpartikeln einerseits und durch den Abrieb der Metallpartikel andererseits hervorgerufen werden, getrennt analysiert werden.

2. Fragestellung

In dieser Arbeit soll mit Hilfe von Tierversuchen die Gewebsverträglichkeit der im Jahre 1970 eingeführten Schmiedelegerung PROTASUL-10 mit der bereits als Implantatwerkstoff in der Praxis erprobten Gußlegerung PROTASUL-2 und der Schmiedelegerung Stahl AISI-316 L verglichen werden.

Als Indikator für den Grad der Gewebsverträglichkeit soll das morphologische Bild des Gewebes dienen, das sich nach Einbringen der Fremdkörper entwickelt. Aus diesem Vergleich sollen Aussagen darüber erarbeitet werden, welche Materialien die beste biologische Verträglichkeit haben.

3. Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Versuchstiere:

Als Versuchstiere verwenden wir männliche Ratten vom Stamm SIV mit einem Körpergewicht von 300–400 g.

3.1.2 Implantate:

Von den Metall-Legierungen^{x)} PROTASUL-10 (Co-NiCrMoTi-Schmiedelegerung), Stahl AISI-316 L (Fe-CrNiMo-Schmiedelegerung) und PROTASUL-2 (Co-CrMo-Gußlegierung) werden feine Partikel mit einer Teilchengröße von 10–80 μm verwendet.

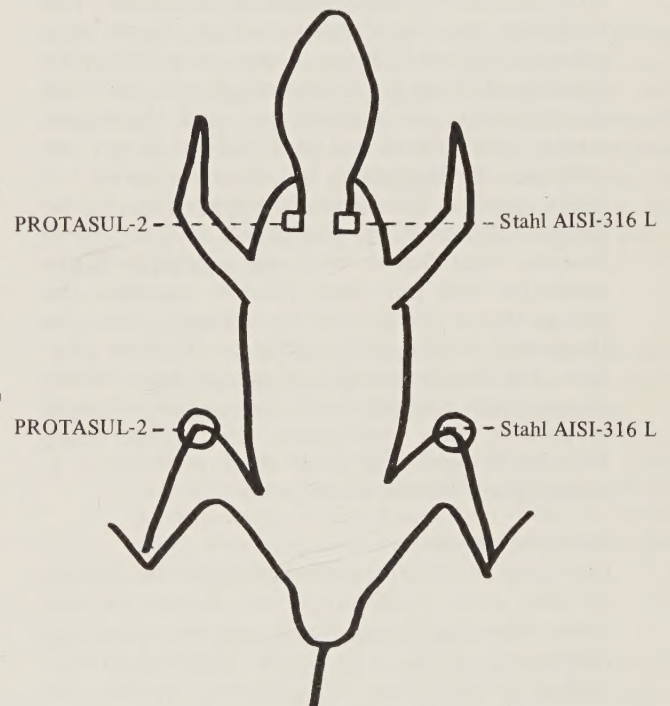
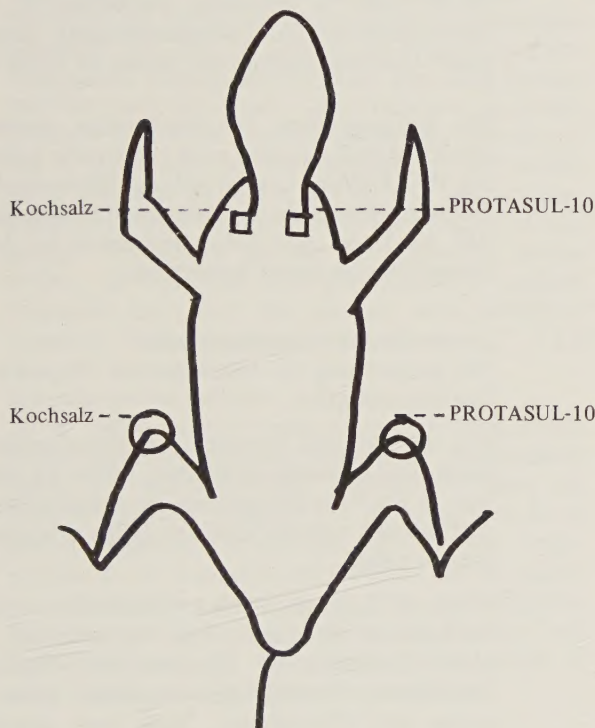
3.2 Methoden

3.2.1 Versuchsanordnung:

Das Material wird subcutan rechts und links unter die Nackenhaut und intraartikulär in die Kniegelenke implantiert. Im Kontrollversuch wird nur das Implantatbett vorbereitet und anstelle von Metallpartikeln Kochsalzlösung eingebracht. Dabei wird die Materialverteilung wie folgt vorgenommen:

Ratte 1: Nacken links und linkes Kniegelenk Kochsalz
Nacken rechts und rechtes Kniegelenk PROTASUL-10

Ratte 2: Nacken links und linkes Kniegelenk PROTASUL-2
Nacken rechts und rechtes Kniegelenk Stahl AISI-316 L



Jeder Versuch wird in doppelter Ausführung vorgenommen.

Somit bilden 4 Ratten eine Gruppe.

Nach 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 Wochen, einem halben Jahr und einem Jahr werden die Tiere jeweils einer Gruppe getötet.

^{x)} Chem. Zusammensetzung der untersuchten Legierungen siehe Anhang 8.1.1

Einen Tag vor der Operation werden die Haare im Bereich des Nackens und im Bereich beider Kniegelenke mit einer Haarschneidemaschine und anschließend mit Pilca[®] entfernt. Dabei müssen die Ratten ebenso wie bei der Operation voll narkotisiert werden.

Am nächsten Tag findet die Operation statt.

Als Narkotikum applizieren wir je nach Gewicht der Ratten vorher ca. 4–6 ml mit Aqua destillata 10-fach verdünnte Barbituratlösung, Nembutal[®], intraperitoneal. Die Narkosedauer beträgt dabei ca. 30 Minu-

ten. Wo es erforderlich ist, werden 1–2 ml der Barbituratlösung nachgespritzt.

3.2.2 *Operationsvorbereitung:*

Nach dem Befestigen der Ratte auf einem speziell für Ratten vorgesehenen Operationstisch werden die Operationsregionen der Kniegelenke und des Nackens jeweils unmittelbar vor dem Eingriff mit Sterillium® desinfiziert, anschließend mit Nobecutan® Spray besprüht und mit einer sterilisierten Kunststoff-Folie bedeckt (Kunststoff-Folie 0,015 mm, Hersteller H.J. Kleinfeld, Hannover).

3.2.3 *Operation:*

Unter sterilen Kautelen und unter größtmöglicher Schonung des Gewebes wird die Operation durchgeführt:

Durch einen senkrechten ca. 0,5 cm langen Schnitt medial an der Vorderseite des Kniegelenks durch die Haut und durch die tieferen Schichten der Muskulatur verschaffen wir uns Zugang zum Kniegelenk. Nach Eröffnung der Gelenkkapsel wird die Patella angehoben und mit einer Pinzette eine geringe Menge von Metallpartikeln in das Gelenk eingebracht. Die tieferen Schichten, wie Gelenkkapsel und Muskulatur, werden anschließend mit 2–3 Nähten Catgut verschlossen, die Hautränder mit Mersilene durch 3–4 Nähte adaptiert. Danach wird die Nackenhaut auf der gleichen Seite wie das Kniegelenk eröffnet, durch Spreizen einer Schere wird eine subcutane Tasche geschaffen und mit einer Pinzette ebenfalls eine geringe Menge vom gleichen Material eingebracht. Die Hautränder werden mit zwei Nähten Mersilene adaptiert. Auf der Gegenseite wird sowohl beim Nacken als auch beim Kniegelenk mit einem anderen Material in gleicher Weise vorgegangen. Zum Schutz gegen Infektionen werden in beide Beine je 50 000 I. E. Omnamycin® intramuskulär gespritzt.

3.2.4 *Fadenentfernung:*

Die Fäden entfernen sich die Ratten mit den Zähnen teilweise selbst, besonders an den Beinen, die restlichen müssen nach einer Woche entfernt werden. Zur Entfernung genügt eine kurze Äther-Inhalations-Narkose. Verbliebene Wundflächen werden mit Furacin Streusol® bedeckt.

3.2.5 *Abtöten der Tiere:*

Nach den entsprechenden Zeitabständen werden die Tiere getötet. Dazu narkotisieren wir sie in bekannter Weise mit einer Überdosis Nembutal®. Nach Eröffnung der Brusthöhle wird die Vena cava inferior durchtrennt und etwa 40 ml 4%-iges Formalin in den linken Ventrikel gespritzt. Damit soll eine bessere initiale Gewebsfixierung erreicht werden.

3.2.6 *Herstellung der histologischen Präparate:*

Die Implantatstellen am Nacken werden nun freipariert und mit dem umgebenden Gewebe entfernt. Das Kniegelenk wird dabei in toto reseziert mit ca. 1 cm langen Stümpfen von Femur, Tibia und Fibula.

Die Präparate von Nacken und Kniegelenken werden dann in 4% Formalin fixiert. Bei den Kniegelenkpräparaten wird der Knochen anschließend mit einem Ameisensäuregemisch entkalkt^{x)}. Darauf kann man die Gelenke durch Längsschnitt mit dem Messer in 2 Hälften teilen, die dann zum Entkalken der Schnittflächen nochmals in das Ameisensäuregemisch kommen. Dann werden die Gewebeteile in Paraffin eingebettet.^{xx)}

Von den in Paraffin eingebetteten Präparaten werden Dünnschnitte von 0,003 mm Dicke angefertigt. Dies gestaltet sich wegen der im Gewebe eingeschlossenen Metallpartikel ziemlich schwierig. Ein Herausreißen der Materialien mit Läsion des umgebenden Gewebes ist oft nicht zu vermeiden. So kommt es, daß die Schnittdicke durch Übereinanderlagern herausgerissenen Gewebes stellenweise dicker als 0,003 mm ist.

Die histologischen Schnittpräparate werden mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt. Bei der H.E. Färbung erweist sich das Hämatoxylin nach Harris geeigneter als das Hämatoxylin nach Mayer. Es läßt die Kerne und Zellen besonders bei den Knochenpräparaten besser hervortreten.

3.2.7 *Auswertung der Gewebsreaktion:*

Die Auswertung der histologischen Präparate erfolgt lichtmikroskopisch.

Um die Art und Intensität der Gewebsreaktion erfassen und darstellen zu können, haben wir die einzelnen an der Fremdkörperreaktion teilhabenden Zellen differenziert und die Zahl der Zellen in einem Punktsystem erfaßt.

Folgende Zellarten werden differenziert und in die Punkteskala übertragen: freie Erythrozyten, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten, Fremdkörperriesenzellen sowie Fibrozyten und Fibroblasten. Nach dem gleichen Bewertungsschema werden außerdem noch Fasern und Gefäße beurteilt.

Die Punkteskala erstreckt sich von 0–4 Kreuze, wobei die einzelnen Kreuze bedeuten:

ϕ	= keine Zellen
x	= vereinzelt Zellen
xx	= einige Zellen
xxx	= reichlich Zellen
xxxx	= massenhaft Zellen

Die wenigsten Zellen einer Art, die in den Präparaten auftreten, werden mit einem Kreuz (= vereinzelt

^{x)}Zusammensetzung des Ameisensäuregemischs siehe Anhang 8.1.2

^{xx)}Einbettungsvorgang siehe Anhang 8.1.3

Zellen) bewertet, die meisten mit vier Kreuzen (= massenhaft Zellen). Dazwischen liegen dann die Bewertungen mit zwei Kreuzen (= einige Zellen) und drei Kreuzen (= reichlich Zellen). Die Einteilung der Bewertungskreuze bezieht sich immer nur auf eine Zellart. Sie wird für jede Zellart gesondert vorgenommen.

4. Untersuchungsbefunde

4.1 Beobachtung der Ratten nach der Operation

Die ersten Erkenntnisse, die wir aus unseren Beobachtungen gewinnen, erstrecken sich darauf, wie sich die operierten Ratten mit den Fremdkörperpartikeln verhalten. Dabei sehen wir, daß die Tiere schon unmittelbar nach der Narkose beginnen, sich normal zu bewegen, die Bewegung auch nicht scheuen und keine Schonhaltung einnehmen.

4.2 Makroskopische Befunde der Operationsgebiete.

Nachdem die Ratten zu den jeweiligen Zeitpunkten abgetötet sind, und die Gegend des Nackens und der Kniegelenke freipräpariert ist, kann man diese Bezirke makroskopisch beurteilen. Dabei zeigt sich ein gleichförmiges Bild: Die Fremdkörperpartikel erscheinen wie in das gesunde Gewebe eingewachsen, und es sind keine Hinweise zu sehen, die für eine gestörte Einheilung sprechen. Lediglich bei einigen Ratten ist eine geringe Schwellung an den Kniegelenken festzustellen, die sich hart und unverschieblich anfühlt. Insgesamt kann man dies also als einen komplikationslosen Einheilungsvorgang bezeichnen.

4.3 Mikroskopische Befunde

Zuerst haben wir die Vorgänge der Einheilung für alle Testsubstanzen gemeinsam beschrieben. Anschließend haben wir den subcutanen Einheilungsvorgang am Nacken mit dem Vorgang der Einheilung im Kniegelenk verglichen. Schließlich wird auf die Unterschiede in der Reaktion des Gewebes auf die einzelnen Werkstoffe eingegangen. Die histologischen Befunde der Implantationsstellen am Nacken und Kniegelenk sind für die verschiedenen Metalle in einer Tabelle im Anhang zusammengefaßt.

4.3.1 Reaktionsverlauf bei subcutaner Implantation in den Nacken

4.3.1.1 1.–6. Woche nach Implantation (Abb. 1):

In der ersten Woche treten im Implantationsbett vereinzelt fetzige Fibrinniederschläge auf, die ab der zweiten Woche organisiert werden. Hinweise für Blutungen sind kaum zu finden. Um die Metallpartikel entwickelt sich eine Zellreaktion, wie sie auch von der entzündlichen Wundheilung bekannt ist:

Granulozyten:

Es kommt zu einer diffusen und herdförmigen Ansammlung neutrophiler Granulozyten, die in der ersten Woche in großer Zahl vorhanden sind und dann

kontinuierlich bis zur 6.–8. Woche an Zahl abnehmen. Danach sind diese Zellen in den Präparaten nicht mehr zu finden.

Lymphozyten und Plasmazellen:

Auch Lymphozyten und Plasmazellen sind in den ersten 4 Wochen „massenhaft“ vorhanden, danach werden sie weniger.

Bindegewebszellen:

Eine bindegewebige Einscheidung der Fremdkörper bzw. des reaktiven Gewebes beginnt in der zweiten Woche. Es treten Bindegewebszellen, Histiozyten und Fibrozyten bzw. Fibroblasten ebenso wie Fasern auf, die sich stetig vermehren. Während bis etwa zur vierten Woche die Infiltration mit Rundzellen im Vordergrund steht, bekommt von da ab die Proliferation der genannten Bindegewebszellen das Übergewicht. Sie nimmt besonders bis etwa zur 8. Woche stark zu.

Fremdkörperriesenzellen:

Riesenzellen sind nach der ersten Woche noch nicht oder vereinzelt vorhanden. Danach steigt ihre Zahl bis zur sechsten Woche sprunghaft an. Sie bilden sich in der Regel um und an den Metallpartikeln. Kleine Partikel können sowohl von diesen als auch von Histiozyten intrazellulär gespeichert werden. Mittlere und große Partikel werden oft von Riesenzellen eingeschlossen, an ganz große Partikel lagern sich die Zellen nur an.

Gefäße:

Durch Neubildung kommt es in diesem ersten Beobachtungszeitraum im reaktiven Gewebe zur Vermehrung der Gefäße, besonders der Kapillaren.

Durch eine herdförmige Anordnung der Zellvermehrung um die Metallpartikel und eine zirkuläre, bindegewebige Einscheidung des reaktiven Gewebes durch Fasern entsteht etwa ab der zweiten Woche das Bild eines Granuloms.

4.3.1.2 6.–12. Woche nach Implantation

Mit der 6. Woche ist mitunter eine stärkere Konzentration von basophil granulierten Mastzellen (Abb. 5) im Gewebe zu beobachten. Das teils gehäufte Auftreten dieser Zellen hält bis etwa 6 Monate an.

Rundzellen:

Die Zahl der Lymphozyten und Plasmazellen nimmt an Dichte und Intensität weiter ab.

Bindegewebszellen:

Die Zahl der Histiozyten erreicht ebenso wie die der Fibrozyten und Fasern um die 6.–8. Woche ihr Maximum und nimmt danach bis zur 12. Woche wieder ab.

Fremdkörperriesenzellen:

Die Riesenzellen erreichen ihr Maximum je nach Art des implantierten Metalls zu unterschiedlichen Zeit-

punkten zwischen der 2. und 4. Woche. Danach nimmt ihre Zahl wieder ab.

Gefäße:

Auch die Gefäße erscheinen bis zur 8. Woche in immer größerer Zahl. Nach Erreichen eines Maximums werden sie anschließend bis zur 12. Woche wieder seltener.

Zwischen der 6. und 12. Woche erreicht also die Proliferation von Bindegewebszellen, Fremdkörperriesenzellen und Blutgefäßen ein Maximum. Danach nimmt die Dichte dieser Zellen wieder ab.

Der schon ab der 2. Woche feststellbare Granulomcharakter der Gewebsreaktion wird verstärkt durch Bildung von Knötchen mit konzentrischer Schichtung der Zellen: Im Zentrum sind Histiozyten und Fremdkörperriesenzellen um Metallpartikel geschart, während Plasmazellen, Lymphozyten und Monozyten hier nur vereinzelt, dagegen aber in hoher Dichte in einem Saum an der Peripherie angeordnet sind. Mit einer weiter zunehmenden Ausdifferenzierung kollagener Bindegewebsfasern werden die Fremdkörpergranulome durch einen Fasermantel deutlicher von der Umgebung abgegrenzt.

Immer häufiger beobachtet man in diesem Zeitraum in der engeren und weiteren Umgebung der Implantationsstellen Metallpartikel, die meistens in unmittelbarer Nachbarschaft von Gefäßen, wahrscheinlich in den perivaskulären Lymphspalten, liegen und von Histiozyten und mehrkernigen Riesenzellen umlagert sind. Es ist anzunehmen, daß es sich hierbei um einen Abtransport der Partikel über die perivaskulären Lymphspalten von der Implantationsstelle weg handelt (Abb. 6).

4.3.1.3 12. Woche – 1 Jahr nach Implantation (Abb. 2):

Rundzellen:

Die Rundzellinfiltration nimmt in diesem Zeitraum weiterhin kontinuierlich ab. Nach 12 Monaten sind nur noch bei PROTASUL-10 und PROTASUL-2 Lymphozyten und Plasmazellen in einer Größenordnung von „einigen“ bis „vereinzelt“ Zellen vorhanden. In den Präparaten mit Stahl AISI-316 L als Implantationsmaterial sind zu diesem Zeitpunkt keine Rundzellen mehr nachweisbar.

Bindegewebszellen:

Die Fibrozyten und Fasern bleiben bei allen Materialien in etwa gleicher Menge vorhanden, während die Zahl der Histiozyten schwankt. Bei PROTASUL-2 steigt sie noch geringfügig, bei PROTASUL-10 und Stahl AISI-316 L sinkt sie in diesem Zeitraum ab.

Fremdkörperriesenzellen und Gefäße:

Ebenso wie bei den Histiozyten treten in diesem Zeitraum bei den Riesenzellen und Gefäßen materialabhängige Schwankungen auf. In den Präparaten mit

PROTASUL-2 als Implantat kommt es noch zu einer geringfügigen Vermehrung der Riesenzellen und Gefäße, während sie in den PROTASUL-10 und Stahl AISI-316 L Präparaten seltener werden.

Die Granulome um die Metallpartikel sind bei allen Implantaten noch deutlich erkennbar. Epitheloide Histiozyten, vielkernige Riesenzellen und Bindegewebsfasern einschließlich Fibrozyten und Fibroblasten charakterisieren das Gewebsbild.

Der Abtransport von Partikeln in den perivaskulären Lymphspalten ist auch weiter zu beobachten und nimmt an Intensität eher zu.

4.3.2 Reaktionsverlauf bei intraartikulärer Implantation in das Kniegelenk

Der Ablauf der Gewebsreaktion ist hier qualitativ identisch mit dem Vorgang an den subcutanen Implantationsstellen am Nacken. Die Metallspäne werden in die Gelenkinnenhaut eingelagert, wo sich dann auch die zellige Infiltration und Proliferation entwickelt. Oftmals finden sich auch Partikel in den Gelenkknorpel eingepreßt (Abb. 3).

Granulozyten:

Die polymorphkernigen Zellen sind nach 3 Wochen verschwunden.

Rundzellen:

Die Lymphozyten und Plasmazellen, die anfangs „reichlich“ vorhanden sind, treten später wieder in den Hintergrund. Nach 1 Jahr sind sie nicht mehr an der Reaktion beteiligt.

Bindegewebszellen:

Die Histiozyten erreichen ihr Maximum nach 3–4 Wochen, nehmen bis zur 8.–12. Woche an Zahl wieder ab und sind dann bis zum 12. Monat in etwa gleicher Menge vorhanden. Die Fibrozyten, Fibroblasten und Fasern nehmen bis etwa zum 6. Monat zu. Danach bleibt die Zahl konstant.

Fremdkörperriesenzellen:

Nach steilem Anstieg bis zur 4. Woche und anschließendem Absinken bis zur 12. Woche bleibt die Zahl der Riesenzellen von der 12. Woche bis zum 12. Monat in etwa konstant.

Gefäße:

Die Zahl der Blutgefäße erreicht ihr Maximum nach 1–3 Wochen, um dann bis zu einem Jahr in geringem Maße kontinuierlich abzunehmen.

4.3.3 Vergleich zwischen subcutaner und intraartikulärer Implantation

Quantitativ ist die Fremdkörperreaktion der Gelenkinnenhaut geringer ausgeprägt als an der subcutanen Implantationsstelle. Die zellige Infiltration ist weniger dicht, die Proliferation von Zellen –Histiozyten–

weniger umfangreich, die spätere Vernarbung ebenfalls geringer.

Außer der unterschiedlichen Intensität der Fremdkörperreaktion zeigt sich zwischen subcutaner und intraartikulärer Implantation auch ein zeitlicher Unterschied. Im Bereich des Kniegelenks wird der Höhepunkt der entzündlichen Reaktion sowohl eher erreicht als auch eher wieder verlassen. Dies läßt sich anhand der Histiozyten, der Gefäße, der Rundzellen und der neutrophilen Granulozyten demonstrieren. Die Histiozyten erlangen in den Kniegelenkpräparaten nach 3–4 Wochen eher ihr Maximum als in den Nackenpräparaten nach 6–8 Wochen. Die Zahl der Gefäße hat ihren höchsten Wert im Kniegelenk nach etwa 1–3 Wochen erreicht, während sich die meisten Gefäße im Nacken erst nach 8 Wochen ausgebildet haben. Rundzellen und Granulozyten treten innerhalb der 1. Woche so rasch auf, daß ein zeitlicher Unterschied beim Erreichen der maximalen Zellzahl zwischen Rücken und Kniepräparaten nicht aufzuzeigen ist. Dafür kann man aber deutlich erkennen, daß sowohl die Rundzellen als auch die polymorphkernigen Granulozyten bei den Kniegelenkpräparaten eher verschwinden als bei den Nackenpräparaten.

4.3.4 Befunde der Kontrollversuche

Bei den mit Kochsalzlösung behandelten Kontrolltieren finden sich mikroskopisch nur in den ersten 4 Wochen die Zeichen der Wundheilung mit geringer Rundzellansammlung und Auftreten einiger Mastzellen. Nach 4 Wochen sind bei den Kontrollen histologisch keinerlei Veränderungen mehr nachweisbar.

4.3.5 Vergleich der Reaktionen auf die verschiedenen Metalle

Die getesteten Metalle PROTASUL-10 und AISI-316 L Stahl erweisen sich im vorliegenden Tierexperiment, nach den eingangs erwähnten Kriterien beurteilt, als gleichermaßen befriedigend gewebsverträglich. Denn nach Implantation dieser Werkstoffe verschwindet die anfängliche Infiltration mit neutrophilen Granulozyten im Nacken nach mehr als 6 Wochen, im Kniegelenk nach 4 Wochen, die Infiltration mit Rundzellen ist im Kniegelenk nach 12 Wochen kaum mehr vorhanden, nach 6 Monaten fehlt sie vollständig. In der Subcutis des Nackens sind die Rundzellen nach 1/2 und 1 Jahr je nach Material nur noch „vereinzelt“ oder gar nicht mehr sichtbar. Das Granulationsgewebe bildet sich zwischen 2 und 12 Wochen maximal aus, bildet sich danach bis zum 6. Monat in geringem Maße zurück und bleibt zwischen 6. und 12. Monat nach Implantation in etwa gleicher Intensität bestehen, d.h. die granulomatöse Reaktion hält zwar an, hat aber im Vergleich zu vorher an Stärke abgenommen.

Aufgrund der vorliegenden Befunde scheint die Gewebsverträglichkeit von PROTASUL-2 etwas schlechter als die der anderen beiden metallischen Werkstoffe zu sein, denn die Rundzellinfiltration geht nicht im gleichen Maße zurück. Sie ist nach 12 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten in den Rücken- ebenso wie in den Kniepräparaten stärker als bei PROTASUL-10 und Stahl AISI-316 L. Auch die Ausbildung des Granulationsgewebes ist in diesem Zeitraum bei PROTASUL-2 intensiver. Das zeigt sich in der etwas höheren Zahl der Fremdkörperriesenzellen sowohl subcutan als auch intraartikulär.

In bezug auf die Faserbildung lassen sich in unseren Präparaten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Werkstoffen erkennen, außer daß sich eine bindegewebige Abkapselung und Bildung von Narbengewebe vornehmlich um die Stahlimplantate gebildet hat.

Während es bei Stahl AISI-316 L und PROTASUL-2 oft zu deutlicher Ausbildung von Granulomen kommt, die teilweise in den Präparaten vollständig erhalten, teilweise durch Gewebsläsion bei der Anfertigung der histologischen Schnitte zerstört, aber trotzdem noch identifizierbar sind, kann man in den PROTASUL-10-Präparaten Granulombildungen nicht mit Sicherheit erkennen.

Zellproliferationen, die auf eine Entartung des Wachstums (Sarkomentstehung) hinweisen können, haben wir in keinem Präparat gesehen.

In auffälliger Weise kommt es von den Stahl AISI-316 L-Implantaten aus zur Loslösung kleinster Partikel, die sich im Gewebe ausbreiten, je nach Größe von Histiozyten oder Fremdkörperriesenzellen phagozytiert und teilweise über die perivaskulären Lymphspalten abtransportiert werden. Ebenfalls nur bei Stahl AISI-316 L ist um die Fremdkörper ein mehr oder weniger großer gelbgrünlicher Saum sichtbar, der sich oft auch im Gewebe ausbreitet (Abb. 7). Manchmal kann man auch von den Implantaten losgelöste gelbgrünliche Bezirke sehen, die von mehreren Fremdkörperriesenzellen umgeben sind. Bei Stahl AISI-316 L kommt es also zwar zur guten Einheilung und zum raschen Abklingen der Fremdkörperreaktion, es bildet sich aber eine Metallose im Gewebe aus, wie eingangs erwähnt. Daraus ergibt sich folgende Reihenfolge der Gewebsverträglichkeit:

1. PROTASUL-10
2. PROTASUL-2
3. Stahl AISI-316 L

5. Diskussion

5.1 Versuchsbedingungen:

In den vorliegenden Untersuchungen wurde anhand von Tierversuchen die Gewebsverträglichkeit dreier metallischer Materialien, die als Werkstoffe für Hüftgelenkendoprothesen eingesetzt werden, untersucht. Um möglichst gleiche Voraussetzungen für die einzelnen Befunde zu bekommen, wurden hierbei Tiere gleichen Stammes, gleichen Geschlechts, gleichen Alters, gleichen Gewichts benutzt. Materialien gleicher Teilchengröße wurden unter gleichen Bedingungen implantiert und alle Einbettungs- und Färbevorgänge in gleicher Weise vorgenommen.

Trotzdem traten, wie man aus den beschriebenen Befunden sieht, Schwankungen auf. Das rührt einmal von den natürlicherweise vorhandenen Variationen der biologischen Reaktionen her: jede Ratte zeigt einen ihr eigenen Reaktionstyp. Das erkennt man daran, daß z.B. eine verstärkte Reaktion bei derselben Ratte sowohl subcutan als auch intraartikulär zu beobachten ist.

Ein weiterer Faktor, der zu Schwankungen in den einzelnen Präparaten führen kann, sind Schwierigkeiten, die sich bei der Anfertigung der histologischen Schnitte ergeben. Die Metallpartikel werden beim Schneiden oftmals aus dem Implantatbett gerissen und sind dann mitsamt dem umgebenden reaktiven Gewebe über andere Gewebsteile geschichtet. Das erschwert die Differenzierung der an der Reaktion teilhabenden Zellen und die Beurteilung der flächenhaften Ausdehnung der Fremdkörperreaktion und der eventuell vorhandenen Granulome. Viele solcher Präparate konnten wir trotzdem auswerten, wenn das den Fremdkörper umgebende reaktive Gewebe im großen und ganzen erhalten war und nur der Fremdkörper herausgerissen war. Das Bett des Fremdkörpers ist nämlich daran zu erkennen, daß es im Gegensatz zu anderen Gewebsläsionen glatt und scharfkantig begrenzt ist. In anderen Fällen, in denen der Fremdkörper mitsamt dem umgebenden reaktiven Gewebe herausgerissen war, mußten wir die Fremdkörperreaktion entfernt vom eigentlichen Reaktionsort, an dem das fehlende Gewebe zu erkennen war, beurteilen.

5.2 Die morphologischen Komponenten der Fremdkörperreaktion

5.2.1 Akute Entzündung, Granulationsgewebe

Es sollen nun die morphologischen Komponenten der Gewebsreaktion der von uns benutzten Materialien und auch anderer Werkstoffe näher beleuchtet und miteinander verglichen werden.

Ott (1970) konnte zeigen, daß für verschiedene Kunststoffimplantate bei der Wundheilung die histo-

logischen Reaktionen vor allem zeitliche und quantitative, nicht jedoch qualitative Unterschiede aufweisen. Willert und Schreiber (1969) verallgemeinern die im Schrifttum niedergelegten Untersuchungsergebnisse der Gewebsreaktionen von verschiedenen Kunststoffen, weil die morphologischen Komponenten der Reaktionen auf die verschiedenen Kunststoffe sich im Prinzip sehr ähnlich sind. Wir können die gleichen morphologischen Komponenten der Reaktion auch bei unseren Versuchen beobachten.

Durch die mit dem operativen Eingriff verbundenen Manipulationen entstehen in unmittelbarer Nachbarschaft des Implantates Blutungen und Gewebsnekrosen. Diese sind bei unseren Untersuchungen nach dem ersten Zeitintervall von 1 Woche teilweise schon organisiert und daher in den meisten Fällen nicht sichtbar. Im angrenzenden intakten Gewebe kommt eine abakterielle, unspezifische Entzündung in Gang. Dabei steht zunächst die Exsudation von Fibrin im Vordergrund, die auch in unseren Präparaten nach einer Woche sichtbar ist. Sodann setzt eine Vermehrung und Mobilisation von Bindegewebszellen und eine Wucherung der Kapillaren ein. Das so entstehende Granulationsgewebe, welches auch Rundzellen, Histiozyten und Fremdkörperriesenzellen enthält, dringt gegen das Exsudat und die Nekrosen vor, im Bestreben, diese zu organisieren. Wir finden das Granulationsgewebe oftmals in Form von Knötchen, sogenannten Granulomen, vor. „Diese Granulome werden als Produkte einer örtlichen Gegenäußerung des Bindegewebes gegen Schädlichkeiten definiert, die während einer wechselnd langen Zeit wirksam sind, und die sich sozusagen immer wieder regenerieren können. Sie stellen eine Abwehr in sich, eine Reinigung von dem eingedrungenen Schmutz, dar“ (Roulet 1956). Die Granulomformen, die sich als Reaktion auf Fremdkörper verschiedener Art entwickeln, weisen eine verblüffende Ähnlichkeit mit infektiösen Granulomen auf (Roulet 1956). Die im Granulationsgewebe und in den Granulomen das Implantat und seine Ausläufer dicht umsäumenden Fremdkörperriesenzellen, die auch bei langer Verweildauer des Implantats stets vorhanden sind, sind Ausdruck der Fremdkörperwirkung.

5.2.2 Bindegewebige Vernarbung

Durch zunehmende Ausdifferenzierung kollagener Fasern bildet sich das Granulationsgewebe nach und nach in eine bindegewebige Narbe um, indem der Zellgehalt abnimmt und anstelle der reichlich vorhandenen Kapillaren einige wenige Gefäße größeren Kalibers treten. In einigen unserer Präparate treten etwa ab der 12. Woche bindegewebige, teilweise narbige Abkapselungen der metallischen Fremdkörper besonders bei Stahl AISI-316 L auf.

5.2.3 Korrosion und Metallose

An unseren Präparaten kommt es lediglich bei Stahl AISI-316 L zur Verfärbung des den Fremdkörper umgebenden Gewebes. Es treten um die Implantate herum gelbbraune Säume auf. Dies ist auf Metallose zurückzuführen. Dabei kommt es durch die Korrosionsprodukte der Legierungselemente, hauptsächlich Oxyde und Hydroxyde, zur Verfärbung des umgebenden Gewebes (Contzen u.a. 1967). Die Oxyde und Hydroxyde werden ebenfalls als Fremdkörper behandelt, d.h. kleinere Partikel werden von Mikroorganismen und mittlere von Makrophagen phagozytiert, große Partikel von Fremdkörperriesenzellen umgeben. Metallose und Korrosionserscheinungen wurden auch von anderen Untersuchern beobachtet (Runne und Moritz 1961, Semlitsch und Willert 1970, Hicks 1964 und 1957, Gillis 1958, Bechtol und Ferguson und Laing 1959, Träger 1962, La Que 1951, Uhlig und Lincoln 1958, Hughes und Jordan 1972). Williams und Meachim (1973) fanden bei der histologischen Untersuchung des umgebenden Gewebes von entfernten Metallimplantaten bei Titanium eine makroskopische Verfärbung des Gewebes von dunkelbraun bis schwarz, was als Folge der Metallose zu deuten ist.

Während bei allen Präparaten bei dem von uns untersuchten Stahltyp AISI-316 L Korrosionserscheinungen auftreten, sind die Angaben über deren Häufigkeit in der Literatur unterschiedlich. So fanden Hicks und Cater in nur 5% der untersuchten Fälle Korrosionserscheinungen (1956), Scales et al. in 30% der Fälle (Scales, Winter und Shirley 1959) und Colangelo ebenso wie wir eine große Korrosionsneigung, nämlich von 91% (1969). Dies ist für ein klinisches Implantationsmaterial ungewöhnlich, und die Forderung nach korrosionsfesteren Materialien mit allen für einen Implantatwerkstoff geforderten Eigenschaften wird laut (Colangelo, Greene 1969). So erwies sich die CoCrMo-Gußlegierung Vitallium bei Cohen im Vergleich zu Stahl AISI-316 L als ein besseres Metall (1966), und bei Williams und Meachim erwies sich Titan ebenfalls im Gegensatz zu Stahl AISI-316 L als korrosionsresistent (1966).

5.3 Abhängigkeit der Gewebsreaktion von verschiedenen Faktoren

Unabhängig von Metalloseerscheinungen sind Intensität, Umfang und Dauer der geweblichen Reaktion auf alloplastische Implantate. Nach Willert und Schreiber (1969) werden sie mitbestimmt von

- a) der Implantationstechnik
- b) der Einheilung
- c) den Eigenschaften des Implantats
- d) der Reaktionsbereitschaft des Implantatlagers
- e) den mechanischen Wechselbeziehungen zwischen Implantat und Gewebe

zu a) Wenn bei der Operation umfangreiche Gewebsareale geschädigt werden, so kommt es zur Nekrosebildung, Organisation dieser Nekrosen und schon in der Initialphase der Heilung zur Narbenbildung (Willert und Schreiber, 1969). Die primäre Phase der lokalen Entzündung ist also weitgehend von mechanisch-traumatischen Momenten abhängig (Contzen 1962). Aus diesem Grunde haben wir uns in unseren Versuchen darum bemüht, einmal eine ausgedehnte Traumatisierung des Gewebes zu vermeiden, zum anderen bei der Vorbereitung des Implantatbettes bei allen Versuchen in gleicher Weise vorzugehen, um möglichst das Gewebe immer nur in gleichem, geringem Maße zu schädigen.

zu b) Auf jeden Fall müssen bakterielle Infektionen vermieden werden, da sie das Gewebe zur Exsudation und Proliferation veranlassen und oftmals zur Sequestrierung des Implantats führen (Harrison 1958, Smith, Szilagyi 1961). Bei Beurteilung der Präparate ist es jedoch oft nicht zu entscheiden, ob eine intensive Ansammlung von neutrophilen Granulozyten auf die Implantatmaterialien oder auf eine überlagerte Infektion zurückzuführen ist (Williams und Meachim 1973). Wir fanden bei unseren Versuchen keine heftige Leukozytenemigration, keine ausgedehnten Nekrosen oder Fibrinexsudationen und keinen Zustand, bei dem das Implantat wie ein Sequester frei im Gewebe lag, also keinen Infekt.

zu c) Zu den Implantateigenschaften zählen einmal die oben besprochenen chemischen und elektrogenetischen Aktivitäten, außerdem die verschiedenen Formen, die verschiedenen Oberflächenbeschaffenheiten, Konsistenzen, Porositäten und Größen (Contzen 1963). Deshalb hielten wir die Größe unserer Fremdkörperpartikel in einem gewissen Bereich für alle Materialien konstant. Denn Cohen stellte in seinen Versuchen fest, daß die Gewebsreaktion von der unterschiedlichen Größe der Partikel abhängig ist. Das liegt an der größeren Oberfläche von feinerem Puder gegenüber soliden Implantaten. An der Oberfläche laufen nämlich die oxydativen und hydroxydativen Vorgänge ab, so daß bei Vergrößerung der Oberfläche bzw. Verkleinerung der Partikel die Zahl der an der Reaktion beteiligten Metalloxyde bzw. Metallhydroxyde und damit die Fremdkörperkonzentration pro Gewebeinheit vermehrt wird (Cohen 1959). Dieser Sachverhalt wird auch von anderen Autoren bestätigt (McCord, Prendergast, Meek, Harold 1942, Mittelmeier 1964 u.a.).

zu d) Wie wir in unseren Versuchen feststellen konnten, besteht ein deutlicher Unterschied in der Reaktionsbereitschaft des subcutanen und des intraartikulären Implantatlagers. Ebenso wie wir konnten verschiedene Untersucher zeigen, daß die Subcutis stärker reagiert als andere Gewebsregionen (Harrison, Swanson, Lincoln 1957, Slais 1959). Slais sah in Über-

einstimmung mit unseren Ergebnissen an der Subcutis nicht nur eine verstärkte Reaktion, sondern auch eine zeitliche Verschiebung der einzelnen Phasen der Gewebsreaktion im Sinne einer Verspätung gegenüber der Gewebsreaktion an anderen Orten lokalisierter Fremdkörper. Während oben angeführte Autoren diese Erfahrungen mit Kunststoffimplantaten gewonnen haben, sind wir zu denselben Feststellungen für metallische Implantate gekommen.

- zu e) Die mechanischen Wechselwirkungen zwischen Implantat und Gewebe (Mittelmeier, Singer 1956, Mittelmeier 1964, Debrunner 1953, Meyer 1964) dürften in unseren Experimenten wegen der Kleinheit der Partikel nur eine untergeordnete Rolle gespielt haben.

5.4 Sarkomentstehung

Von Fremdkörpersarkom kann nur dann gesprochen werden, wenn eine chemisch cancerogene Substanz als Haupt- oder Mitursache dieses Sarkoms ausgeschlossen werden kann (Ott 1970). Nicht nur die chemische Zusammensetzung, sondern vor allen Dingen die Form der Implantate ist für die Sarkogenese von grundsätzlicher Bedeutung (Nothdurft 1955). Die Abhängigkeit von der Form besteht sowohl bei Kunststoffen als auch bei Metallen (Nothdurft 1955). Während man experimentell mit soliden Metallimplantaten viele Sarkome erzielte (Nothdurft 1955, 1958, 1960, Oppenheimer, B.S., Oppenheimer E.T., Danishefsky, Stout 1956, Becker u.a. 1967), konnten mit den entsprechenden Pulvern derselben Materialien keine Tumoren erzielt werden (Nothdurft 1955, 1958, 1960 u.a.).

Auf der anderen Seite gibt es aber auch Metallkrebs aufgrund der chemischen Wirkung. Als cancerogen zeigten sich folgende Reinelemente: Nickel (Hueper 1952, 1955), Kobalt (Heath 1954), Chrom (Schinz, Uehlinger 1942), Blei (Zollinger 1953), Quecksilber (Druckrey u.a. 1957). Diese führten auch in Pulverform implantiert zu Tumoren. Bei PROTASUL-10 und PROTASUL-2 handelt es sich um CrNiMo-haltige Kobalt-Basislegierungen, welche also theoretisch aus cancerogenen Elementen bestehen, die jedoch in Legierung vorliegen. In unseren Versuchen konnten wir mit PROTASUL-10 und PROTASUL-2 nach einer Beobachtungszeit von 1 Jahr keinen Tumor feststellen. Der Grund hierfür liegt möglicherweise in der außerordentlich hohen Korrosionsbeständigkeit dieser beiden Implantatwerkstoffe (Dockal 1972, Süry 1974), bei denen die Legierungselemente in einem homogenen Mischkristall im stabil-passiven Zustand vorliegen. Auch bei dem Stahltyp AISI-316 L waren nach einem Jahr keine Sarkome zu beobachten.

5.5 Untersuchungen über Fremdkörperreaktionen in der Literatur

In unseren Präparaten haben wir die einzelnen an der Entzündung beteiligten Zellen differenziert und quan-

titativ bestimmt, um uns die einzelnen Entzündungsphasen der verschiedenen Materialien zu veranschaulichen und sie miteinander vergleichen zu können.

Zum Vergleich seien folgende Beschreibungen von Fremdkörperreaktionen auf metallische Implantate bei anderen Autoren erwähnt:

Eine ausführliche histologische Beschreibung finden wir bei Cohen (1959). Er verglich die subcutane Gewebsreaktion von grobem und feinem Pulver von Stahl AISI-316 L und CoCrMo-Guß, injiziert in Ratten, wobei sich bei grobem Pulver eine ausgesprochen milde Reaktion zeigte. Bei feinem Pulver von CoCrMo-Guß waren die nach 2 und 4 Tagen in mäßiger Zahl vorhandenen neutrophilen Granulozyten nach einer Woche bereits nicht mehr zu sehen, während sie bei Stahl AISI-316 L, welches insgesamt eine stärkere Reaktion zeigte, bis etwa 2 Wochen persistierten. In unseren Präparaten können wir ebenfalls ein Abnehmen der Granulozyten beobachten, völlig verschwunden sind sie jedoch erst nach 6–8 Wochen. Während wir das Maximum der mononucleären Zellen bei PROTASUL-10 und Stahl AISI-316 L nach 6–8 Wochen sehen, waren bei Cohen nach 2 Wochen bei CoCrMo-Guß und nach 1 Monat bei Stahlpulver AISI-316 L die meisten mononucleären Zellen vorhanden. Danach nahmen die Zellen an Zahl kontinuierlich ab. Cohen beobachtete ebenfalls eine Phagozytose von Metallpartikeln und eine Fibrosierung um das reaktive Gewebe herum. Letztere nahm bei CoCrMo-Guß kontinuierlich bis 3 Monate zu, bei Stahl AISI-316 L bis zu 1 Jahr, in unseren Versuchen für beide Materialien gemeinsam bis 8 Wochen. Während wir in der histologischen Gewebsreaktion keinen Unterschied zwischen PROTASUL-10 und Stahl AISI-316 L feststellen konnten, fand Cohen bei Stahl AISI-316 L eine stärkere Gewebsreaktion.

Keine Leukozyteninfiltration beobachteten Beder und Eade (1956), als sie die intramuskuläre Gewebsreaktion von Titanium in Scheibenform mit dem schon bekannten reaktionsarmen Metall Tantalum verglichen. In beiden Fällen zeigte sich nur eine Fibroblastenproliferation. Allerdings kann man die Befunde nicht ohne weiteres mit unseren Befunden vergleichen, da es sich hier um Metalle in Scheibenform und nicht in Pulverform handelt, und, wie wir oben gesehen haben, das Ausmaß der Gewebsreaktion von der Implantatform direkt abhängig ist.

Williams und Meachim (1973) untersuchten u.a. die Gewebsreaktionen um die Metallimplantate Stahl AISI-316 L und Titan, die von Patienten entfernt worden waren. Dabei wurden in der näheren Umgebung von AISI-316 L Stahlimplantaten relativ große kristallähnliche Stahlpartikel gefunden, die extrazellulär von Riesenzellen umgeben waren und teils in neu gebildetem Bindegewebe eingelagert, teils frei in Gewebsschutt zu finden waren. Kleine Partikel

wurden von Makrophagen intrazellulär gespeichert. Eine intensive leukozytäre Reaktion trat nur bei Infektion auf. Um Titanimplantate wurden ebenfalls Partikel gefunden. Dabei konnte man beobachten, daß diese nicht nur intrazellulär im Zytoplasma von Histiozyten und Fremdkörperriesenzellen, sondern auch von Fibrozyten lagen. Einige Partikel waren auch perivaskulär angeordnet. Ebenso wie in unseren Versuchen sehen wir hier die verschiedenen Formen der Auseinandersetzung des Gewebes mit unterschiedlich großen Fremdkörperpartikeln. Kleine Partikel wurden von Histiozyten und größere von Fremdkörperriesenzellen phagozytiert, noch größere Partikel wurden von einem Kranz von Fremdkörperriesenzellen umgeben und von der Umgebung abgeschirmt.

Unterschiedliche Korrelation von Teilchengröße und Zelltyp beobachteten auch Willert und Semlitsch (1973). In ihren Untersuchungen über die Reaktion der periartikulären Weichteile auf Verschleißprodukte von Endoprothesenwerkstoffen stellten sie ebenso wie Williams und Meachim (1973) meist in der Umgebung kleinerer Gefäße Abriebpartikel fest, die wahrscheinlich in den perivaskulären Lymphspalten abtransportiert wurden. Contzen u.a. beschrieben ebenfalls feine Partikel im perivaskulären Gewebe angereichert oder im Lumen eines Lymphgefäßes (Contzen u.a. 1967). Zu denselben Beobachtungen kamen wir in unseren Versuchen: wir sahen öfter Metallpartikel entfernt vom eigentlichen Reaktionsort um Blutgefäße angeordnet. Sie waren teilweise von Makrophagen phagozytiert.

Da sich bis jetzt nur wenige Untersucher mit dem Ablauf der histologischen Reaktion auf verschiedene Metallimplantate in Pulverform befaßt haben, lassen sich unsere Untersuchungsergebnisse nur in beschränktem Maße mit anderen Ergebnissen vergleichen. Die Forderung nach weiteren histologischen Untersuchungen über die Gewebsreaktionen auf verschiedene Metallimplantate in anderer Teilchengröße erscheint berechtigt.

5.6 Andere quantitative Methoden der Bestimmung der Fremdkörperreaktion

Um die Körperverträglichkeit der drei metallischen Werkstoffe zu erfassen, haben wir uns einer quantitativen Methode bedient. Folgende andere quantitative Methoden der Bestimmung der Fremdkörperreaktion seien erwähnt:

Salthouse u.a. beschrieben in diesem Zusammenhang eine Methode, bei der sie die Enzymkonzentration

der Succinyldehydrogenase, der sauren Phosphatase, der Amino-peptidase und der Adenosintriphosphatase bestimmten und damit Rückschlüsse auf die Intensität der Reaktion ziehen konnten, weil die Enzymkonzentrationen in bestimmter Korrelation zu Makrophagen, Riesen-zellen, Gefäßen und Gewebszerstörungen stehen (Salthouse, Willigan 1972).

Ross und Benditt (1965) bestimmten die Wundheilung und Kollagenbildung mit Hilfe einer radioaktiv markierten Aminosäure, z.B. Thymidin, mit Hilfe der Elektronenmikroskopie und der Autoradiographie.

Unsere Bewertungsmethode ist am ähnlichsten der von Sewell u.a. (1955) benutzten, die die Zahl der Entzündungszellen ausählten, ihre Konzentration bestimmten und den Grad der Gewebsreaktion in eine Punkteskala übertrugen. Die Einteilung der Skala reicht von 0 bis 16 Punkten = geringe Gewebsreaktion bis zu 112 Punkten = ausgedehnte Gewebsreaktion, mit 6 Unterteilungen dazwischen. Diese Autoren sahen in der Zahl der Entzündungszellen, die an der Reaktion teilhatten, ein direktes Maß für die Stärke der Gewebsreaktion.

Während unserer Methode in gewissem Maße der Nachteil der subjektiven Beurteilung anhaftet, so kann man doch sagen, daß sie die umfassendste Aussage über die Gewebsreaktion erlaubt. Wir haben nämlich die Gewebsreaktion über einen großen Zeitraum von einem Jahr verfolgt und haben nach verschiedenen Zeitabschnitten sämtliche an der Fremdkörperreaktion teilhabenden Zellen differenziert und sie nach ihrer Zahl in eine Punkteskala eingeordnet.

5.7

Teilchengröße

In unseren Versuchen haben wir eine Teilchengröße von 10–80 µm verwendet. Die Teilchen sind etwas größer als die Abriebpartikel, die in vivo bei der Funktion der Hüftgelenkendoprothese entstehen. Diese Größe gibt Willert (1973) mit 1–2 µm im Durchmesser an. Andere Autoren führten Fremdkörperreaktionen mit ähnlich großen Partikeln durch. So verwendete Cohen Partikel aus CoCrMo-Guß und aus Stahl AISI-316 L in einer Größenverteilung zwischen 0,05–0,5 µm. Die Teilchengröße bei Mohr beträgt 5–200 µm (Mohr 1958), bei Mittelmeier, Singer 20–200 µm (Mittelmeier, Singer 1958) und bei Debrunner 20–120 µm (Debrunner 1953). Es ist wichtig, gleiche Voraussetzungen für Gewebsreaktionen zu haben, um diese später vergleichen zu können. Dabei läßt sich eine Einheitlichkeit der Methoden und eine Standardisierung, in diesem Falle der Materialgröße, für weitere Forschungen nicht umgehen (Coleman 1973).

6. Zusammenfassung

In unseren Versuchen wurde die Gewebsverträglichkeit dreier metallischer Werkstoffe: PROTASUL-10 (CoNiCrMoTi-Schmiedelegerung), PROTASUL-2 (CoCrMo-Gußlegerung) und Stahl AISI-316 L (FeCrNiMo-Schmiedelegerung) in Pulverform untersucht, die als Materialien für Hüftgelenkprothesen Verwendung finden.

Dazu wurden sie sowohl in die Subcutis des Nackens als auch intraartikulär ins Kniegelenk von Ratten eingebracht. Nach verschiedenen Zeitabständen, der kürzeste nach 1 Woche, der längste nach 1 Jahr, wurden die Ratten abgetötet, die Implantate mitsamt dem umgebenden Gewebe entfernt und davon histologische Präparate angefertigt, die mikroskopisch ausgewertet wurden.

Die Intensität der Gewebsreaktion wurde jeweils durch mengenmäßige Bestimmung von Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten, Fremdkörperriesenzellen, Fibrozyten und Fibroblasten, Fasern und Gefäßen nach einem Punktesystem bewertet. Dabei konnten wir bei der Wundheilung eine mehr exsudative und eine mehr proliferative Phase unterscheiden. Vernarbungen waren nur vereinzelt zu sehen. Es ergab sich das Bild einer typischen Fremdkörperreaktion, mit Histiozyten, Fremdkörperriesenzellen, Gefäßen und

Fasern und oftmals Granulombildung. Phagozytose und Abtransport von Fremdkörperpartikeln in den perivaskulären Lymphspalten konnten beobachtet werden. Bei den AISI-316 L Stahlimplantaten konnte man aufgrund einer Verfärbung des die Fremdkörper umgebenden Gewebes auf Metallose schließen.

Quantitativ war die Fremdkörperreaktion im Kniegelenk geringer ausgeprägt als in der Subcutis des Nackens. Außerdem zeigte sich, daß intraartikulär der Höhepunkt der entzündlichen Reaktion sowohl eher erreicht wurde als auch eher wieder zurückging.

Beim Vergleich der neuen Schmiedelegerung PROTASUL-10 mit den beiden anderen klinisch langjährig bewährten Implantatlegierungen Stahl AISI-316 L und PROTASUL-2 ergab sich eine befriedigende Gewebsverträglichkeit von PROTASUL-10. PROTASUL-2 erwies sich bei diesem Tierversuch im Gegenteil als etwas ungünstiger, weil dabei die Rundzellinfiltration länger andauerte und die granulomatöse Reaktion auch noch nach 1 Jahr stärker vorhanden war. Bei Stahl AISI-316 L kam es zwar zur befriedigenden Einheilung und zum raschen Abklingen der Fremdkörperreaktion, es bildete sich aber eine Metallose im Gewebe aus.

7. Literatur

- Bechtol, C.
Ferguson, A.
Laing, P. Metals and engineering in bone and Joint Surgery, Williams a. Wilkins, Baltimore (1959)
- Becker, T.
Markgraf, E.
Oswald, H.
Schyra, B.
Winnefeld, K. Das Verhalten von metallischen Fremdkörpern im Organismus. Zbl. Chir. 92, 1722 (1967)
- Beder, O.E.
Eade, G. An Investigation of tissue tolerance to Titanium metal implanted in dogs Smg. 39, 470 (1956)
- Beutler, H.
Lehmann, M.
Staehli, G. Verschleißverhalten medizinisch-technischer Werkstoffe Sulzer, Techn. Rundschau, Forschungsheft, 32 (1974)
- Charnley, J.
Kamangar, A.
Longfield, M.D. The optimum size of prosthetic heads in relation to the wear of plastic sockets in total replacement of the hip Med. u. biol. Engng. 7, 31 (1969)
- Cohen, J. Assay of foreign-body reaction J. Bone Jt. Surg. 41 A, 152 (1959)
- Cohen, J. zitiert nach Colangelo und Greene (1969) J. Mater. I, 354 (1966)
- Colangelo, V.J.
Green, N.D. Corrosion and fracture of type 316 SMO orthopedic implants. J. Biomed. Mater. Res. 3, 247 (1969)
- Coleman, D.L.
King, R.N.
Andrade, J.D. The foreign body reaction- An experimental protocol International Symposium on Prostheses and Tissue, Clemson, S.C./USA, April 14–18 (1973)
- Contzen, H. Materialtechnische Voraussetzungen und biologische Gewebereaktion bei der Implantation von Kunststoffen Bruns' Beitr. klin. Chir. 204, 179 (1962)
- Contzen, H. Die lokale Gewebereaktion auf implantierte Kunststoffe in Abhängigkeit von deren Form Langenbecks Arch. klin. Chir. 304, 922 (1963)
- Contzen, H.
Straumann, F.
Paschke, E. Grundlagen der Alloplastik mit Metallen und Kunststoffen Georg Thieme/Stuttgart (1967)
- Debrunner, H.U. Die Verträglichkeit von Polymethylacrylat Z. Orthop. 83, 557 (1953)
- Dockal, C. Korrosionsverhalten von Implantatwerkstoffen für künstliche Gelenke Technische Rundschau Sulzer, Forschungsheft 14 (1972)
- Druckrey, H.
Hamperl, H.
Schmähl, D. Cancerogene Wirkung von metallischem Quecksilber nach intraperitonealer Gabe bei Ratten. Z.f. Krebsf. 61, 511 (1957)
- Gillis, C. Modern trends in surgical materials Butterworth, London 1958
- Harrison, J.H.
Swanson, D.S.
Lincoln, A.F. A comparison of the tissue reaction to plastic materials Arch. Surg. 74, 139 (1957)
- Harrison, J.H. Influence of infection on homografts and synthetic grafts. Comparative study in experimental animals. Arch. Surg. 76, 67 (1958)
- Heath, C.J. Cobalt as a carcinogen Nature (Lond.) 173, 822 (1954)
- Hicks, J.H. Metallic corrosion on orthopedic surgery Lancet, I, 147 (1957)
- Hicks, J.H.
Cater, W.H. Minor reactions due to modern metals J. Bone Jt. Surg. 44 B, 122 (1962)
- Hicks, J.H. Corrosion in surgical implants. Chem. and Ind. 28, 1245 (1964)
- Hueper, W.C. Experimental studies in metal cancerigenesis. I, Nickel cancers in rats. Tex. Rep. Biol. Med. 10, 167 (1952)
- Hueper, W.C. Experimental studies in metal cancerigenesis. IV, Cancer produced by parenterally introduced metallic Nickel. J. Nat. Canc. Inst. 16, 55 (1955)
- Hughes, A.N.
Jordan, B.A. Metallurgical observations on some metallic surgical implants which failed in vivo J. Biomed. Mater. Res. 6, 33 (1972)
- La Que, F.L. Corrosion testing. Proc. Am. Soc. Testing Materials, 51 (1951)
- McCord, C.P.
Prendergast, J.J.
Meek, S.F.
Harrold, G.C. Chemical gas gangrene from metallic magnesium. Indust. Med. 11, 71 (1942)
- McKee, G.K.
Watson-Farrar, J. Replacement of arthritic hips by McKee-Farrar Prosthesis J. Bone and Joint Surg. 48 B, 2 (1966)
- Meyer, H.R. Klinischer und mikroskopischer Befund nach der Acryl-Cup-Plastik der Hüfte Z. Orthop. 98, 471 (1964)
- Mittelmeier, H.
Singer, L. Anatomische und histologische Untersuchungen von Arthroplastikgelenken mit Plexiglas-Endoprothesen Arch. Orthop. Unfall-Chir 48, 519 (1956)
- Mittelmeier, H. Gewebereaktionen bei der Allo-Arthroplastik des Hüftgelenks. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 306, 163 (1964)

- Mohr, H.J. Tumorentwicklung um Fremdkörper im Tierversuch. *Verh. dtsh. Ges. Path.* 461 (1958)
- Nothdurft, H. Über die Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantation bei Ratten in Abhängigkeit von der Form der Implantate *Naturwissenschaften* 42, 106 (1955)
- Nothdurft, H. Die experimentelle Erzeugung von Sarkomen bei Ratten und Mäusen durch Implantation von Rundscheiben aus Gold, Silber, Platin und Elfenbein. *Naturwissenschaften* 42, 75 (1955)
- Nothdurft, H. Über die Nichtexistenz von Metallkrebs im Falle der Edelmetalle *Naturwissenschaften* 45, 549 (1958)
- Nothdurft, H. Tumorerzeugung durch Fremdkörperimplantation *Abh. dtsh. Akad. Wiss.* 3, 80 (1960)
- Oppenheimer, B.S. Carcinogenic effect of metals in rodents. *Cancer Res.* 16, 439 (1956)
- Oppenheimer, E.T. Danishefsky, I. Stout, A.P.
- Ott, G. Fremdkörpersarkome. *Exp. Medizin, Pathologie und Klinik, Band 32*, Springer Verlag
- Ross, R. zitiert nach Coleman und Benditt, E.P. Mitarbeiter (1973) *J. Cell. Biol.* 27, 83 (1965)
- Roulet, F.C. Die infektiösen spezifischen Granulome aus Entzündung und Immunität aus *Handbuch der allg. Pathologie Bd. 7, Teil 1*, 465 (1956)
- Runne, H.J. Moritz, H. Korrosionsschäden und Metallosen nach Osteosynthesen *Zb. Chir.* 86, 2341 (1961)
- Salthouse, T.N. Willigan, D.A. An enzyme histochemical approach to the evaluation of polymers for tissue compatibility *J. Biomed. Mater. Res.* 6, 105 (1972)
- Scales, J.T. Winter, G.D. Shirley, H.T. Corrosion of orthopedic implants *J. Bone Jt. Surg.* 41 B, 810 (1959)
- Schinz, H.R. Uehlinger, E. Der Metallkrebs: Ein neues Prinzip der Krebszeugung *Z. Krebsf.* 52, 425 (1942)
- Semlitsch, M. Willert, H.-G. Gewebsveränderungen im Bereiche metalischer Hüftgelenke. Mikroanalytische Untersuchungen mittels Spektralphotometrie, Elektronenmikroskopie u. Elektronenstrahl-Mikrosonde. *Mikrochimica Acta* Heft 1, 21 (1971)
- Semlitsch, M. Neue Generation künstlicher Gelenke mit optimal ausgewählten Implantatwerkstoffen *Sulzer, Techn. Rundschau, Bd. 55, H. 2*, 85 (1973)
- Semlitsch, M. Technischer Fortschritt bei künstlichen Hüftgelenken *Sulzer, Techn. Rundschau, Bd. 56, H. 4*, 235 (1974)
- Sewell, W.R. Wiland, J. Craver, B.N. New method of comparing sutures of ovine catgut with sutures of bovine catgut in 3 species *Surg. Gynecol. Obstet.*, 100, 483 (1955)
- Slais, J. Subperiosteal implantation of porous polymethylmethacrylates and the relation to their connective tissue capsule to post-implantation tumours. *Folia Biol.* 5, 256 (1959)
- Smith, R.F. Szilagyi, S.D.E. Healing complications with plastic arterial implants. *Arch. Surg.* 82, 14 (1961)
- Suery, P. Korrosionsverhalten gegossener und geschmiedeter Implantatwerkstoffe unter Berücksichtigung von Verbundkonstruktionen bei Gelenkendoprothesen *Sulzer, Techn. Rundschau, Forschungsheft*, 39 (1974)
- Täger, K.H. Materialprüfung für Metalle in der Orthopädie und Chirurgie *Chirurgie* 33, 129 (1962)
- Uhlig, H.H. Lincoln, J. Chemical Factors affecting stress corrosion cracking 18/8 stainless steel *J. electrochem. Soc.* 105, 325 (1958)
- Willert, H.-G. Schreiber, A. Unterschiedliche Reaktionen von Knochen- und Weichteillager auf autopolymerisierende Kunststoffimplantate *Z. Orthop.* 106, 231 (1969)
- Willert, H.-G. Tissue reactions around joint implants and bone cement. In: G. Chapchal (Ed.) *Arthroplasty of the hip*. Georg Thieme, Stuttgart, 11 (1973)
- Willert, H.-G. Semlitsch, M. Die Reaktion der periartikulären Weichteile auf Verschleißprodukte von Endoprothesenwerkstoffen in: *Der totale Hüftgelenkersatz* G. Thieme, Stuttgart, 193 (1973)
- Williams, D.F. Meachim, G. A combined metallurgical and histological study of tissue prostheses interactions in orthopedic patients *5. Biomaterial Symposium, Clemson, S. C/USA*, April 1973
- Zollinger, H.O. Durch chronische Bleivergiftung erzeugte Nierenadenome und -carcinome bei Ratten und ihre Beziehungen zu den entsprechenden Neubildungen des Menschen *Virchows Arch.* 323, 694 (1953)

8. Anhang

8.1 Tabellen

8.1.1 Chemische Zusammensetzung der untersuchten Legierungen (Gew. %)

Element PROTASUL-10 PROTASUL-2 AISI-316 L

C	≤ 0,025	0,2–0,35	≤ 0,03
Co	Rest	Rest	–
Cr	19,0–21,0	27,0–30,0	17,0–20,0
Fe	≤ 1,0	≤ 1,0	Rest
Mn	≤ 0,15	≤ 1,0	≤ 2,0
Mo	9,5–10,5	5,0–7,0	2,0–4,0
Ni	33,0–37,0	≤ 2,5	10,0–14,0
Si	≤ 0,15	≤ 1,0	≤ 0,75
Ti	0,65–1,0	–	–

8.1.2 Zusammensetzung des Ameisensäuregemischs

410 ml aqua destillata
50 ml 85% Ameisensäure
40 ml 25% HCL
100 ml Formol 35%

8.1.3 Einbettungsvorgang

70% Alkohol	1 Stunde
70% Alkohol	1 Stunde wiederholen
70% Alkohol	mindestens 24 Stunden
80% Alkohol	1 Stunde
96% Alkohol	1 Stunde
absoluter Alkohol	2 Stunden
absoluter Alkohol	mindestens 24 Stunden
Methylbenzoat	3 Stunden
Methylbenzoat	3 Stunden wiederholen
Methylbenzoat	24 Stunden
Benzol	1 Stunde
Benzol	1 Stunde wiederholen
gesättigte Lösung von Paraffin in Benzol bei 40 °C	
Brutschrank	1 Tag, evtl. verlängern
hartes Paraffin (56%) I.	24 Stunden
Paraffin II.	3 Stunden
Paraffin III.	1–3 Tage

Rücken 1 Woche

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
1 NaCl	mehrere blutgefüllte Gefäße, perivaskulär vereinzelt Granulozyten und Rundzellen.	xx	x	x					
2 Prot 10	mehrere Fremdkörperpartikel mit reaktivem Gewebe.	φ	xxxx					x	x
3 Prot 10	herdförmige Ansammlung von Granulozyten und Rundzellen, wenig freie Erythrozyten, fetzenförmiger Fibrinniederschlag, vereinzelt Mastzellen.	xx	xxxx	xxxx	x		x	xx	xx
4 Prot 10	keine freien Erythrozyten, fetzenförmiger Fibrinniederschlag	φ	xxxx	xxxx	x		x	xx	
5 Prot 2	geringe fetzenförmige Fibrinniederschläge	φ	xxxx	xxxx	x	x	xx	xxx	xx
6 Prot 2	granulomatöse Schichtung der Zellen, Fibrinniederschlag, vereinzelt Mastzellen	φ	xxxx	xxxx	x	x	x	xxx	
7 Stahl	geringe granulomatöse Schichtung, Fibrinniederschlag, geringe Nekrose, Siderose nur auf unmittelbare Umgebung des Fremdkörpers beschränkt	φ	xx	xxx	x	x	x	xxx	
8 Stahl	wie Präparat Nr. 7	φ	xx	xxx	x	x	x	xx	

Rücken 2 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
9 NaCl	fast reaktionslos	φ	φ	x				xx	
10 Prot 10	wenig Gewebe	φ	xxx	xxx		φ	xx	xxx	xx
11 Prot 10	Fibrin teilweise organisiert	φ		xxx		φ		xxx	
12 Prot 2	typisches Granulom mit Histiozyten und Fremdkörperriesenzellen um den Fremdkörper, darum Rundzellen, außen Fasern und Fibrozyten.	φ	xx	xxxx	xx	xxxx	xx	xxx	xxx
13 Prot. 2	wie Präparat Nr. 12	φ	xx	xxx	xx	xxxx	xx	xxx	xx
14 Prot 2	schlechtes Präparat								
15 Stahl	typischer Granulomcharakter, Fibrin in Fetzen, teilweise organisiert. Siderose, ein in Lösung gegangener Fremdkörper, gelbgrünlich, von 8 Riesenzellen umgeben	φ	x	xxx	xx	xxxx	xx	xxx	xx

Rücken 3 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
17 NaCl		φ	x	xx				xx	
18 Prot 10	keine Granulombildung. Fibrinfetzen organisiert	φ	xx	xxxx	x	xx	xx	xxx	xxx
19 Prot 10	keine Granulombildung. Fibrinfetzen organisiert	φ	xx	xxx	x	x	x	xxx	
20 Prot 2	deutliche Granulombildung	φ	xx	xxxx	xx	xxxx	xx	xxx	xx
21 Prot 2	deutliche Granulombildung	φ	xx	xxxx	xx	xxx	xx	xxx	
22 Stahl	Granulombildung. Siderose, einzelne Histiozyten, die sehr kleine losgelöste Fremdkörperpartikel, teilweise siderotisches Material phagozytiert haben.	φ	xx	xxx	xx	xxxx	x	xx	xx
23 Stahl	angedeutete Granulombildung. Siderose	φ	x	xx	x	xxx	xx	xx	

Rücken 4 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
24 NaCl	viele Mastzellen, besonders perivaskulär	φ	φ	xx				xxx	
25 Prot 10	keine Granulombildung, starke Rundzellinfiltration	φ	φ	xxxx	x	xx	x	xxx	xx
26 Prot 10	kein Granulomaufbau, aber Bildung kleiner Knötchen	xx	xxx	xxxx	xx	xxx	xx	xx	xxx
27 Prot 2	ein großes Granulom mit starker Rundzellinfiltration (mehr Plasmazellen als Lymphozyten)	φ	xx	xxxx	xx	xxxx	xx	xxx	xx
28 Prot 2	Bildung eines Granuloms, außerdem granulomatöses Gewebe	φ	xx	xxxx	xx	xxxx	xx	xxx	
29 Stahl	Siderose. Kleine Fremdkörperpartikel von Riesenzellen gespeichert, gelöstes Material, teils frei, teils von Histiozyten phagozytiert	φ	φ	xxx	xx	xxx	xxx	xxx	xx
30 Stahl	granulomatöser Aufbau. Siderose	φ	φ	xx	xxx	xxx	xx	xx	xxx

Rücken 6 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
31 NaCl		φ	φ	x				xx	
32 Prot 10	Granulationsgewebe ohne Granulomaufbau	φ	xx	xxx	xx	xxx	xxx	xxxx	xx
33 Prot 10	Granulationsgewebe	φ	φ	xxx	xxx	xxx	xxx	xx	xx
34 Prot 10	Auftreten von basophil granulierten Mastzellen. Sonst wie Präparat 33	φ	x	xxx		xx	xx	xxx	
35 Prot 10	Kein Granulom. Massenhaft basophil granulierten Mastzellen.	φ	x	xxx		xx	xx	xxx	
36 Prot 2	Granulomcharakter. Massenhaft Rundzellen, auch zentral im Granulom. Mastzellen. Abtransport.	φ	φ	xxxx	xx	xxx	xxx	xxxx	xx
37 Prot 2	Granulom mit typischer Schichtung.	φ	φ	xxx	xxx	xx	xxx	xxx	xx
38 Stahl	typisches Granulom, außen mit dichten Fasern. Gering entzündlich. Abtransport. Siderotisches Material ausgedehnt intra- und extrazellulär	φ	φ	xx	xxxx	xxxx	xxx	xxx	xx
39 Stahl	deutlicher Abtransport. Sonst wie Präparat 38.	φ	φ	xx	xxxx	xxxx	xxx	xx	xx
40 Stahl	Granulom. Siderose. Phagozytose.	xx	φ	x	xxx	xxx	xxx	xx	

Rücken 8 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
41 NaCl		φ	φ	φ				xxx	
42 Prot 10	Relativ geringe Reaktion. Granulationsgewebe, aber kein Granulom. Mastzellen. Abtransport.	φ	x	xx	xx	xx	xxx	xxx	xxxx
43 Prot 10	Kein Granulom. Mastzellen. Abtransport.	φ	x	xx	xx	xx	xxx	xxxx	xxx
44 Prot 2	Granulom, diffus mit Erythrozyten durchsetzt. Mastzellen. Abtransport.	xxxx	φ	xxx	xxxx	xxx	xxx	xxxx	xxx
45 Prot 2	Starke Faserbildung, Vernarbung. Abtransport	xxxx	φ	xx	xxx		xxxx	xxxx	xxx
46 Stahl	Granulomcharakter mit Faserbildung, Abkapselung, Vernarbung. Mastzellen. Siderose. Abtransport.	φ	φ	x	xxxx	xxx	xxxx	xxx	xxx
47 Stahl	Abkapselung des Granulationsgewebes. Starke Siderose.	φ	φ	x	xxxx	xxx	xxx	xxx	xxx

Rücken 12 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
48 NaCl		φ	φ	φ		φ		φ	
49 Prot 10	Zerstörtes Präparat. Keine Granulombildung. Vereinzelt basophil granulierten Mastzellen.	xx	φ	x	xx	xx	xxx	xxx	xx
50 Prot 10	Geringe zelluläre Reaktion. Zerstörtes Präparat.	x	φ	xx	xx	x	xx		xxx
51 Prot 2	Granulombildung mit Rundzellen. Deutlicher perivaskulärer Abtransport.	φ	φ	xxx	xx	xxx	xxx	xxx	xxx
52 Prot 2	Viele Fremdkörper. Granulombildung mit bindegewebiger Abgrenzung. Deutliche Abgrenzung von Rundzell- und Histiozytendepots. Abtransport.	φ	φ	xxx	xx	xxxx	xxx	xxx	xx
53 Prot 2	Bindegewebige Abkapselung des Granulationsgewebes. Vereinzelt Rundzell- und Histiozytendepots. Abtransport.	φ	φ	xxx	xx	xx	xxx	xx	
54 Stahl	Bindegewebige Abgrenzung des Granulationsgewebes. Heftige Siderose mit viel siderotischem Material intra- und extrazellulär. Abtransport.	φ	φ	x	xxx	xx	xxx	xx	
55 Stahl	Zerstörtes Granulom mit bindegewebiger Abgrenzung. Viel siderotisches Material. Kleinste Fremdkörperpartikel in Histiozyten phagozytiert.	φ	φ	φ	xxxx	xxx	xxx	xx	xxx

Rücken 6 Monate

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
56 NaCl		φ	φ	φ		φ		φ	
57 Prot 10	Zerstörtes Präparat. Viele Fasern. Mehrere basophil granulierten Mastzellen.	xxx	φ	x	xx	xx	xxx	xxx	xxx
58 Prot 10	Zerstörtes Präparat. Vereinzelt Mastzellen. Abtransport.	φ	φ	x	xx	x	xxx	xx	xx
59 Prot 2	Faserreiches Granulationsgewebe. Abtransport.	φ	φ	xx	xx	xx	xxx	xxx	xxx
60 Prot 2	Wenig Fremdkörper am Rande des Präparats Granulationsgewebe.	φ	φ	x	xx	xxx	xx	xxxx	xx
61 Prot 2	Wenig Mastzellen.	φ	φ	xx	xx	xx	xxx	xx	
62 Stahl	Siderose.	φ	φ	x	xxx	xx	xxx	xx	xx
63 Stahl	Massenhaft kleine und kleinste Fremdkörper. Geringe Siderose.	φ	φ	φ	xx	x	xxx	x	xxx

Rücken 12 Monate

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
64 NaCl		φ	φ	φ		φ		φ	
65 Prot 10	Stellenweise Rundzellen, stellenweise Histiozyten um Fremdkörper	x	φ	x	xx	x	xxx	xx	xxx
66 Prot 10	Zerstörtes Präparat. Histiozyten um Fremdkörper.	x	φ	x	x	x	xx	xx	xx
67 Prot 2	Zerstörtes Granulationsgewebe, stärkere Reaktion. Abtransport.	φ	φ	xx	xxx	xx	xxx	x	xxx
68 Prot 2	Granulom, heftige Fremdkörperreaktion.	xx	φ	xx	xx	xxxx	xxx	xxx	xxx
69 Stahl	Reizloses Einheilen der Fremdkörper, umgeben von narbiger Faserschicht. Siderose.	φ	φ	φ	x	x	xxx	x	xxx
70 Stahl	Reaktionsarme Einheilung. Siderose. Sonst wie Präparat 69.	x	φ	φ	x	xx	xxx	x	xxx

Bein 1 Woche

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
1 NaCl	Verdickte, faserreiche Synovialmembran.	x	x	xx	xx	φ	xx	xxx	
2 Prot 10	Zellige Infiltration und Verdickung der gesamten Synovialmembran. Wucherung von Synovialzellen	φ	xxx	xxx	xx	φ	xx	xx	x
3 Prot 10	Wucherung von Synovialzellen. Wenig fetzenförmiger Fibrinniederschlag. Wenig Fremdkörper. Zerstörtes Präparat	φ	xx		xx			xxx	
4 Prot 2	Wenig Fremdkörper in Synovialmembran, geringe zelluläre Infiltration.							xxx	x
5 Prot 2	Zwei Fremdkörperdepots, eins dem Discusknorpel angelagert, das andere diffus in Synovialmembran. Diffuse zelluläre Infiltration u. Verdickung der Synovialmembran	φ	xx	xxx	xx	xx	x	xx	x
7 Stahl	Fremdkörper in verdickter, rundzellig infiltrierter, faserreicher Synovialmembran eingelagert. Keine Faserbildung um Fremdkörper. Siderose.	φ	x	xxx	xx	xx	xx	xx	xx
8 Stahl	Für Stahl typische Materialstruktur: Ablösung kleinster Partikel und Bildung eines braunen Saums um die Fremdkörper, Schichtung der Zellen. Siderose. Phagozytose.	xxx	xxx	xxx	xx	xx	xx	xxx	xx

Bein 2 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
9 NaCl	Fast reaktionslos	φ	φ	x				xx	
10 Prot 10	Wenig Gewebe	φ	xx	xxx				xx	
11 Prot 10	Leichte Verdickung der Synovialmembran. Fibrin teilweise organisiert. Zerstörtes Präparat.	φ	xx	xx			xx	xxx	
12 Prot 2	Noch kein echtes Granulom, da nur teilweise Schichtung, abgerundeter Herd. Fremdkörper in Synovialmembran. Teilweise Phagozytose.	φ	xx	xxx	xx	xxx	xx	xx	
13 Prot 2	wie Präparat Nr. 12	φ		xxx		xxx	xx		
14 Stahl	Fremdkörper teilweise in Innenschicht der Synovialmembran gut abgekapselt, teilweise Schichtung. Wucherung von Synovialzellen. Siderose um Fremdkörper	x	xx	xx	xxx	xx	xx	xxx	xx
15 Stahl	Wie Präparat Nr. 14	φ	x	xx	xxx	xx	xx	xxx	xx
16 Stahl	Viele kleine Fremdkörper, teils im Bett, teils herausgerissen. Jedes Bett von Fasern und dünner Schicht von Fibrozyten umgeben. Wucherung von Synovialzellen, schwache Siderose.	φ		xx	xxx	xxx	xx	xxx	

Bein 3 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
17 NaCl			φ	x				xx	
18 Prot 10	Verbreiterung und Wucherung der Synovialmembranzellen im Bereich der Fremdkörper-speicherung.	φ	x	xx	xx	xxx	xx	xxx	xxx
19 Prot 10	Material fast reizlos in Innenwand des Discus eingeheilt.	φ	x	xx	x	xx	xx	xx	xx
20 Prot 2	Granulomcharakter. Histiozytenwucherung, nur einzelne Rundzellularinfiltrate.	φ	φ	xx	xxx	xxxx	xx	xxx	
21 Prot 2	Kein Granulom. Material herausgerissen.	φ	x	xxx		xxx	xx	xx	xx
22 Stahl	Ein großes Granulom und zerstreute kleinere Partikel, dort Umscheidung der Fremdkörper in Synovialmembran mit leichter Verbreiterung der Membran.	φ	φ	xx	xx	xxx	xxx	xxx	xx
23 Stahl	Gut abgegrenztes Granulom. Wucherung von Synovialzellen. Siderose.	φ	φ	xxx	xxx	xx	xx	xx	xxx

Bein 4 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
24 NaCl		φ	φ	φ					
25 Prot 10	Zerstörtes Präparat, ohne granulomatösen Aufbau. Fremdkörper teilweise außerhalb d. Synovialmembran	φ	φ	x	xxx	xxx	xx	xx	xx
26 Prot 10		φ	φ	xx	xx	xxx	xx	xxx	xx
27 Prot 2	Zerstörtes Granulationsgewebe	φ	φ	xx	xxx	xxxx	xx	xx	
28 Prot 2	Fremdkörper teilweise außerhalb, teilweise innerhalb der Synovialmembran. Geringe Reaktion.	φ	φ	xx	xx	xxxx	xx	xx	xxx
29 Stahl	Fremdkörperdepots in Kniekehle und in Synovialmembran gut abgegrenzt, teilweise auch subperiostal, geringe Reaktion.	φ	φ	x	xxx	xx	xx	xx	xx
31 Stahl	Gut abgekapselter Herd in Synovialmembran mit typisch granulomatösem Aufbau, Fremdkörper einzeln bindegewebig eingeschichtet. Siderose.	φ	φ	xx	xxx	xxxx	xx	xx	

Bein 6 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
32 NaCl		φ	φ	φ					
33 Prot 10	Teilweise Granulationsgewebe. Fremdkörper teilweise reizlos eingeheilt u. bindegewebig abgegrenzt	φ	φ	xx	xx	xxx	xx	xx	xx
34 Prot 10	Teilweise fast reizlose Einheilung, teilweise mehr zelluläre Reaktion	φ	φ	xxx	xxx	xxx	xx	xx	xx
35 Prot 10	Wie Präparat Nr. 34. Nicht beurteilbar.								
36 Prot 2	Kein Granulom. Kein reizloses Einheilen. Teilweise noch heftige zelluläre Reaktion.	φ	φ	xxx	xx	xxx	xx	xx	xxx
37 Prot 2	Kein Granulom. Teils zerstörtes Präparat.						xx		xx
38 Stahl	Viele Fremdkörper, bindegewebig gut abgegrenzt. Siderose.	φ	φ	xxx	xx	xxx	xxx	xx	xxx

Bein 8 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
39 NaCl		φ	φ	φ	φ				
40 Prot 10	Granulationsgewebe. Zerstörtes Präparat.	φ	φ	x	xx	xxx	xx	xxx	xx
41 Prot 10	Granulationsgewebe. Geringe Reaktion. Zerstörtes Präparat.	φ	φ	x	xx	xxx	xx	xx	xx
42 Prot 2	Fremdkörper in Innenschicht der Synovialmembran teils reaktionslos, teils mit Granulationsgewebe.	φ	φ	x	xx	xxx	xx	xx	xx
43 Prot 2	Wie Präparat Nr. 42						xx		xx
44 Prot 2	Granulationsgewebe mit starker Faserbildung. Abkapselung der einzelnen Fremdkörper.	φ	φ	xx	xx	xxx	xxx	xx	
45 Stahl	Faserbildung mit bindegewebiger Abkapselung der einzelnen Fremdkörper. In der Synovialmembran wenig siderotisches Material.	φ	φ	xx	xx	xx	xxx	xxx	xxx
46 Stahl	Faserbildung. Bindegewebige Abkapselung der einzelnen Fremdkörper. Ablösung kleinster Fremdkörperpartikel. Kaum Siderose.	φ	φ	xx	xxx	xxx	xxx	xxx	

Bein 12 Wochen

Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
47 NaCl		φ	φ	φ					
48 Prot 10	Zerstörtes Granulationsgewebe. Bindegewebige Abkapselung. Fremdkörper in Synovialmembran.	φ	φ	x	xx	xxx	xx	xx	x
49 Prot 10	Bindegewebige Abkapselung der einzelnen Fremdkörper in Synovialmembran. Geringe Reaktion.	φ	φ	x	xx	xx	xx	xxx	xx
50 Prot 2	Bindegewebige Abscheidung der einzelnen Fremdkörper, die teilweise innerhalb, teilweise außerhalb der Synovialmembran liegen	φ	φ	xx	xx	xxx	xxx	xxx	xx
51 Prot 2	Gleiches Präparat wie Nr. 50	φ	φ	xx	xx	xxx	xxx	xxx	
52 Prot 2	Zerstörtes Präparat. Fremdkörper in Synovialmembran.	φ	φ	x	xx	xx	xx	xx	
53 Stahl	Fremdkörper reaktionsarm in Synovialmembran eingeheilt. Geringe Siderose. Abtransport. Ablösung kleinster Partikel.	φ	φ	x	x	xx	xxx	xx	xxx
54 Stahl	Viele Fremdkörper, einzelne abgekapselt. Geringe Siderose. Abtransport.	φ	φ	φ	xxx	xx	xxxx	x	xxx
55 Stahl	Reaktionsarme Einheilung. Geringe Siderose. Abtransport.	φ	φ	φ	x	xx	xxx	x	

Bein 6 Monate

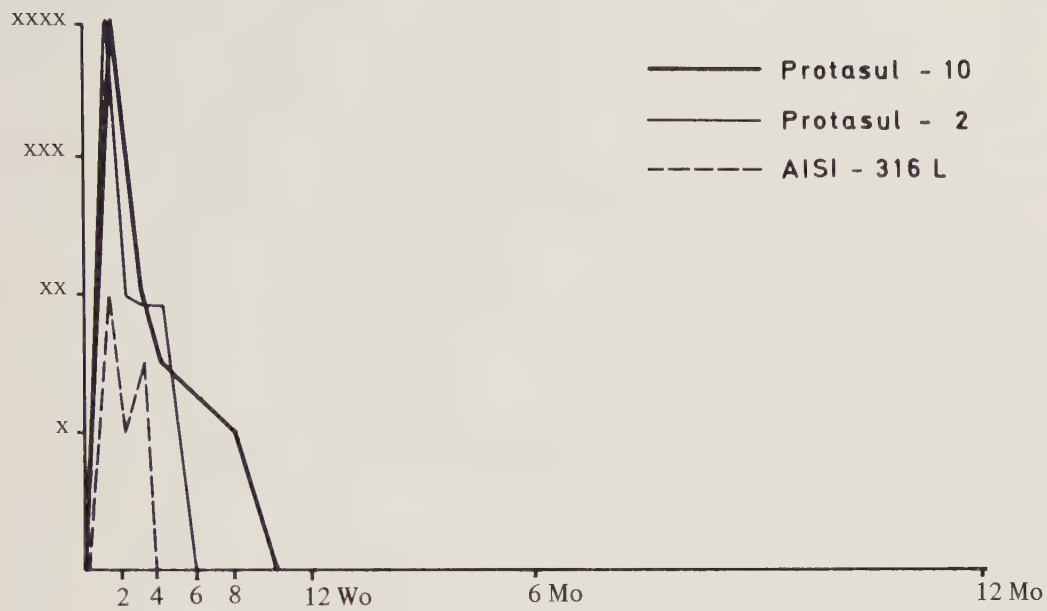
Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
56 NaCl		φ	φ	φ					
57 Prot 10	Fremdkörper liegt in Synovialmembran. Zerstörtes Präparat. Abtransport.	φ	φ	φ	XX	XXX	XX	XX	XXX
58 Prot 10	Vernarbung.	φ	φ	φ	X	XX	XXXX	X	XXX
59 Prot 2	Zerstörtes Granulom.	φ	φ	X	XXX	XXXX	XX	XX	XXX
60 Prot 2	Fremdkörper im Discus und in der Innenschicht der Synovialmembran. Abtransport.	φ	φ	X	XX	XXX	XXX	XX	XX
61 Stahl	Keine Siderose, aber stahltypische Materialstruktur. Abtransport kleinster Partikel.	φ	φ	φ	XXX	XXX	XX	XX	XXX
62 Stahl	Reizlose Abkapselung des Fremdkörpers. Siderose. Abtransport.	φ	φ	φ	XX	XX	XXXX	XX	XX

Bein 12 Monate

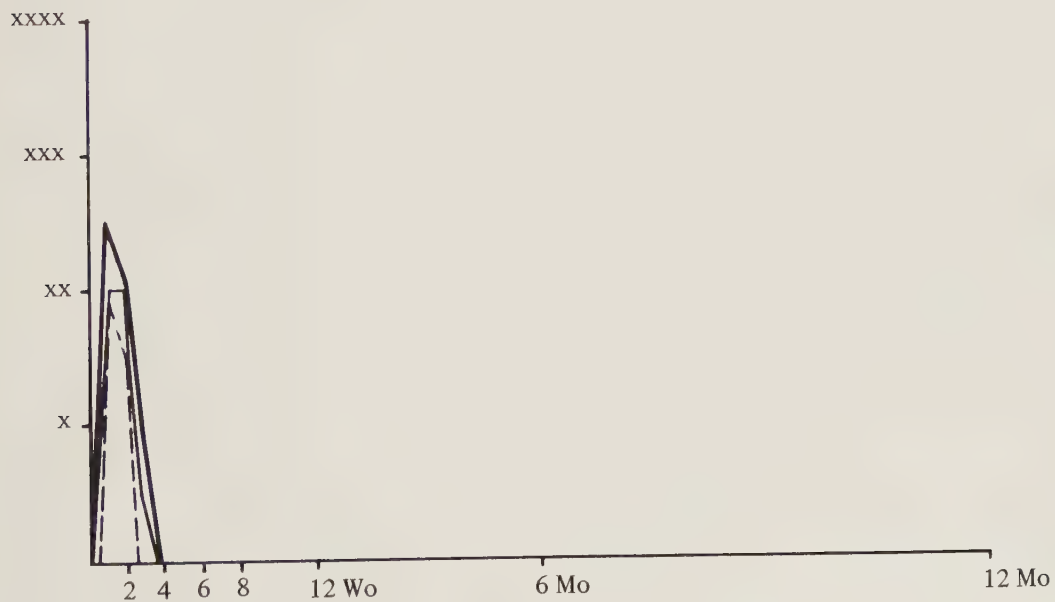
Präp. Nr.	Besonderheiten	freie Eryth.	Granulozyt.	Rundzellen	Histiozyten	Riesenzellen	Fibrozyten	Gefäße	Fasern v. Gieson
63 NaCl		φ	φ	φ					
64 Prot 10									XXX
65 Prot 10	Reaktionsarme bindegewebige Abscheidung in Innenschicht der Synovialmembran.	φ	φ	φ	XX	XX	XXX	X	XX
66 Prot 10	Reaktionsarme bindegewebige Einscheidung der einzelnen Fremdkörper.	φ	φ	φ	X	XXX	XXX	XX	XX
67 Prot 2	Fremdkörper in Innenschicht der Synovialmembran gut abgegrenzt.	φ	φ	φ	X	XXX	XXX	XX	XXX
68 Prot 2	Fremdkörper in Innenschicht der Synovialmembran. Abtransport.	φ	φ	φ	XX	XXX	XX	X	XX
71 Stahl	Bindegewebige Einscheidung der einzelnen Fremdkörper. Siderose.	φ	φ	φ	XX	XXX	XX	X	
72 Stahl	Fremdkörper in Innenschicht der Synovialmembran gut abgekapselt. Reaktionsarm.	φ	φ	φ	XX	XX	XXX	X	XX

8.1.5 Darstellung der Befunde im Koordinatensystem

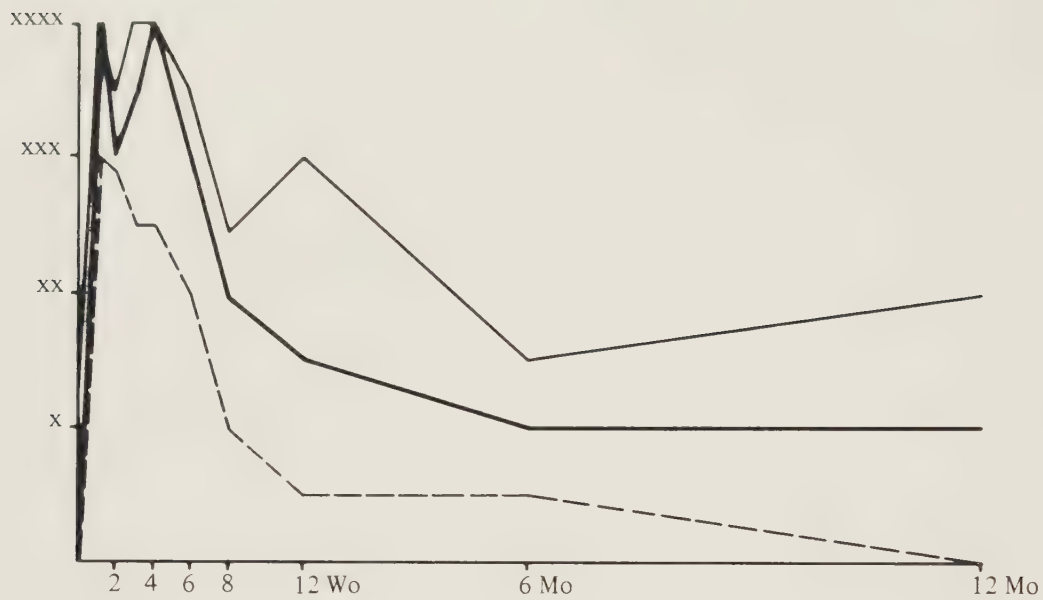
Rücken: Granulozyten



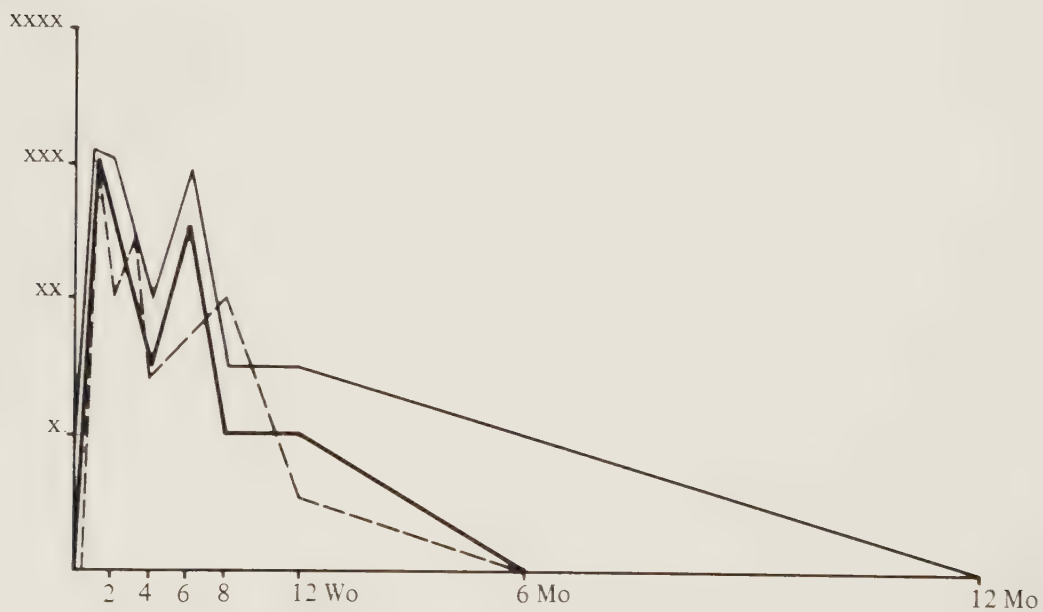
Bein: Granulozyten



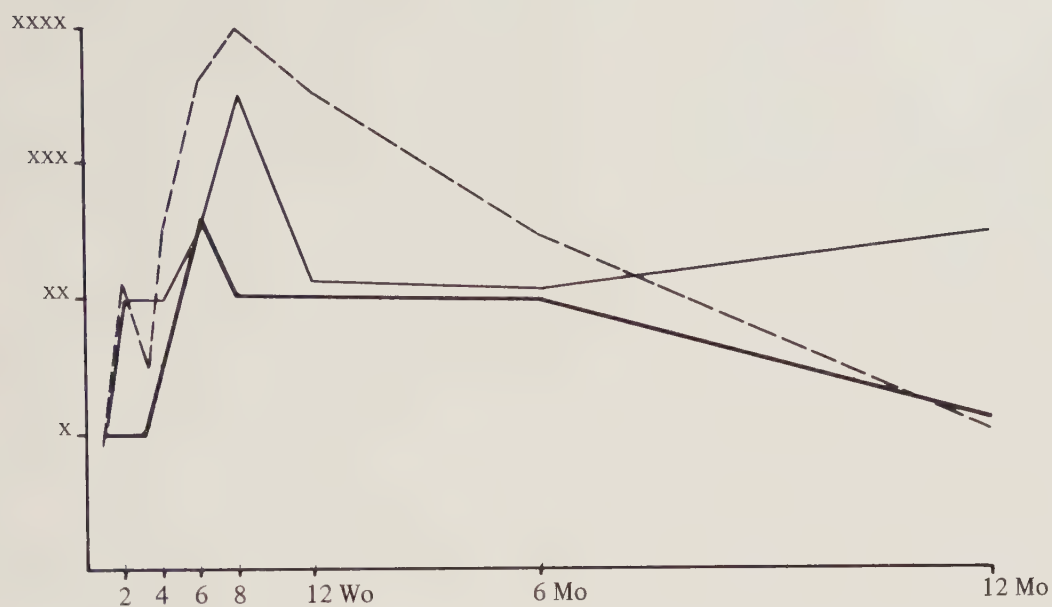
Rücken: Rundzellen



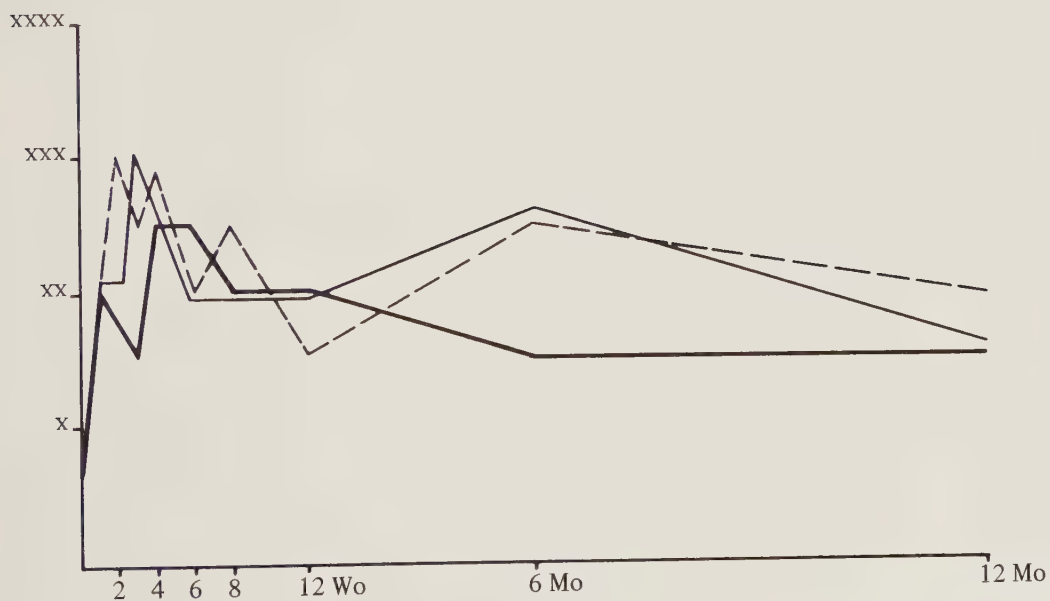
Bein: Rundzellen



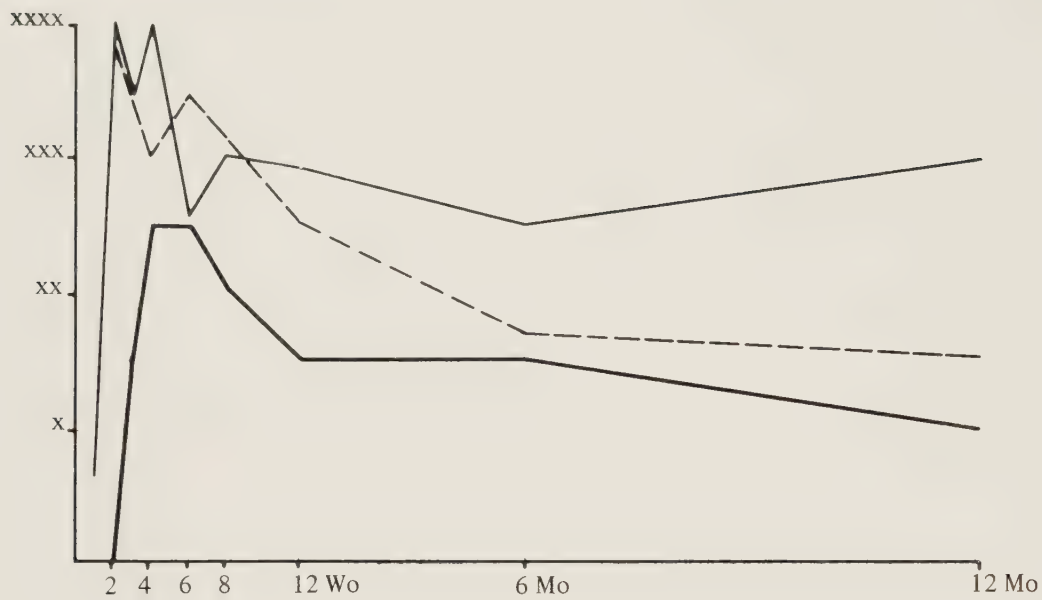
Rücken: Histiozyten



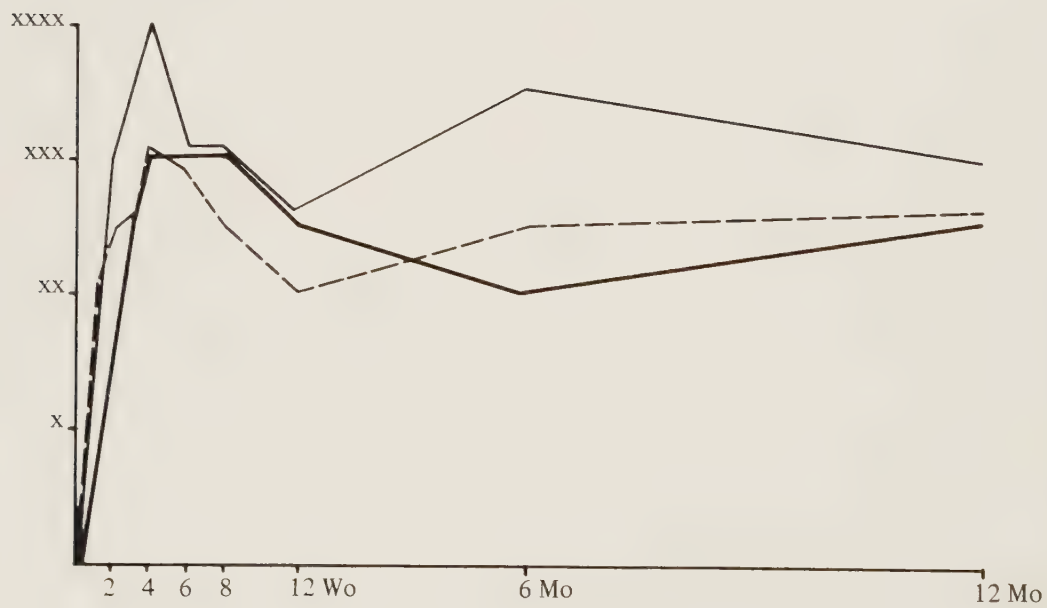
Bein: Histiozyten



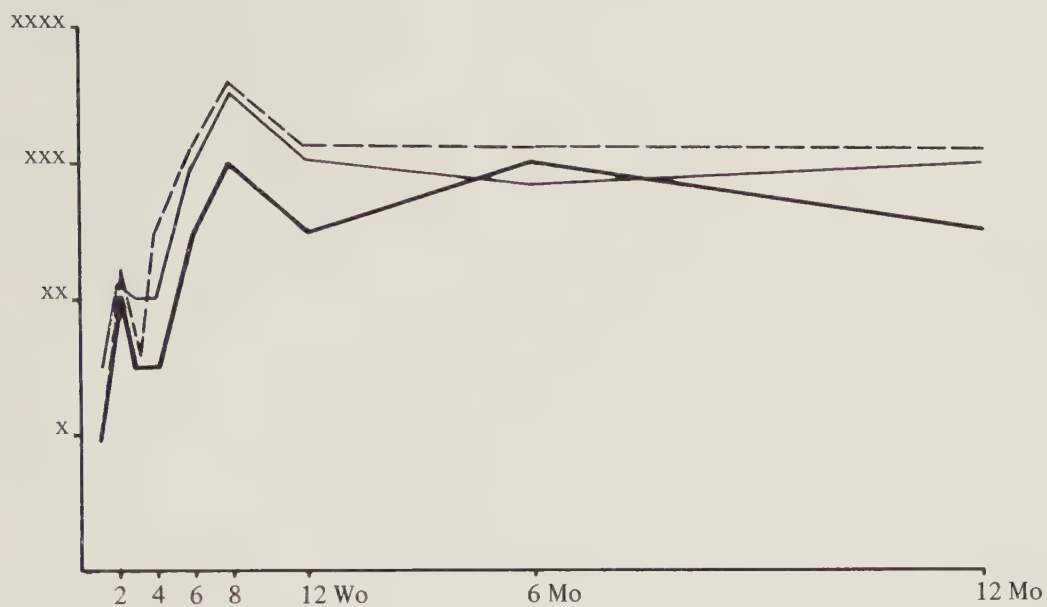
Rücken: Fremdkörperriesenzellen



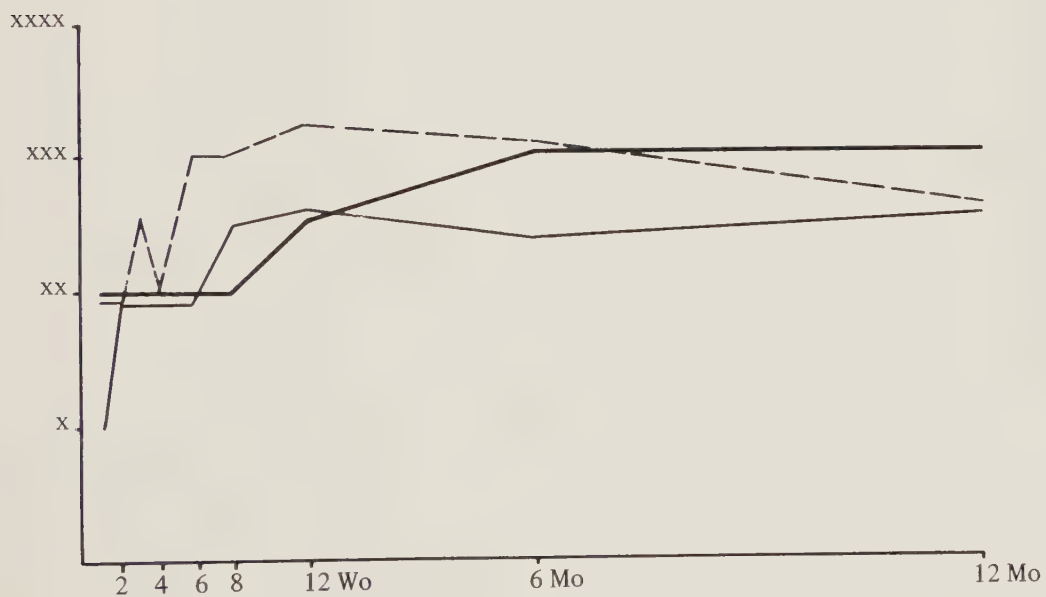
Bein: Fremdkörperriesenzellen



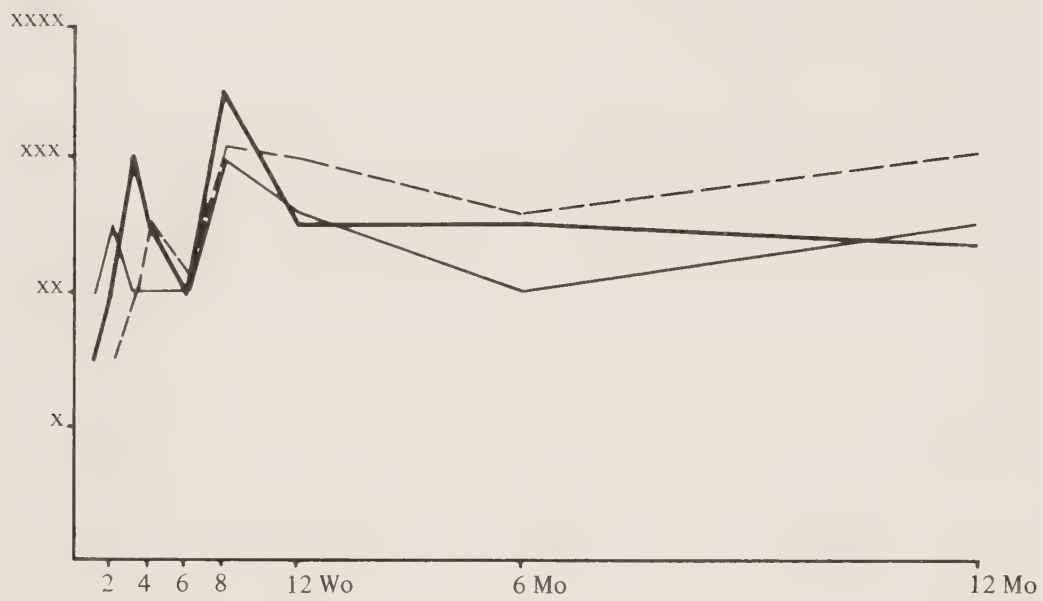
Rücken: Fibrozyten



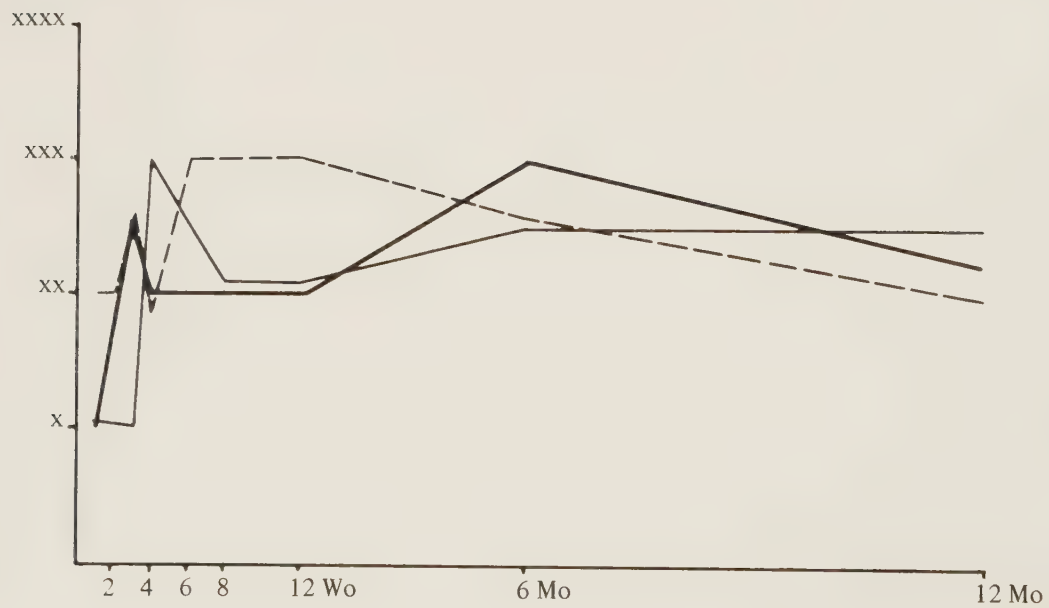
Bein: Fibrozyten



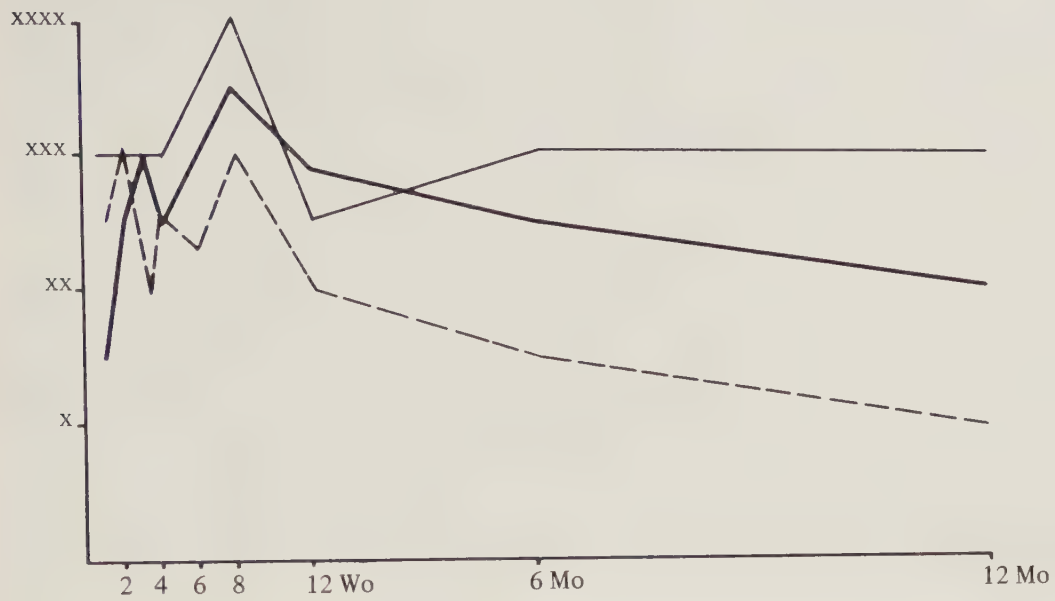
Rücken: Fasern, van Gieson



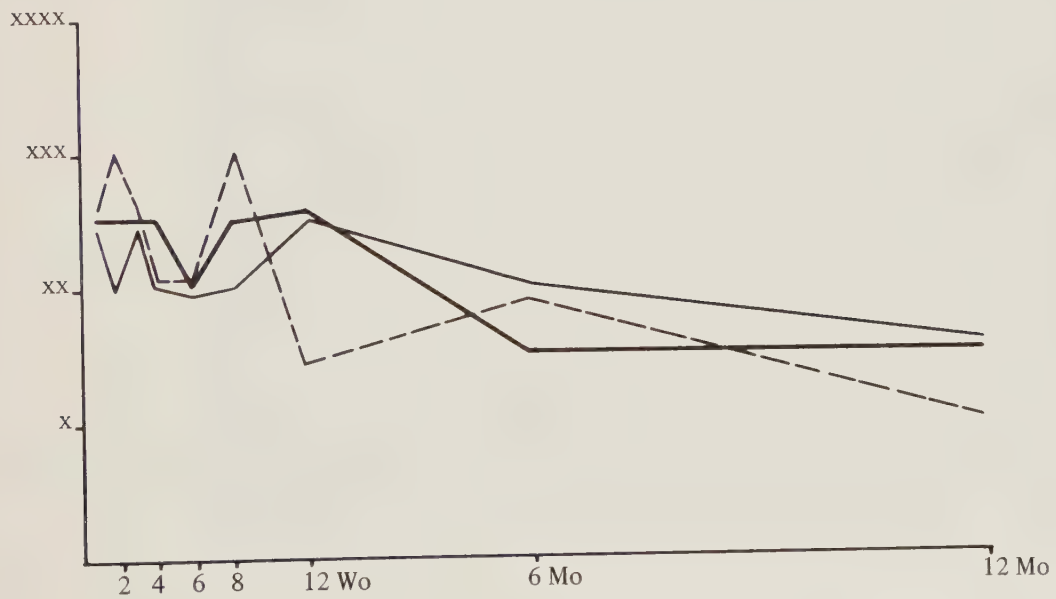
Bein: Fasern, van Gieson

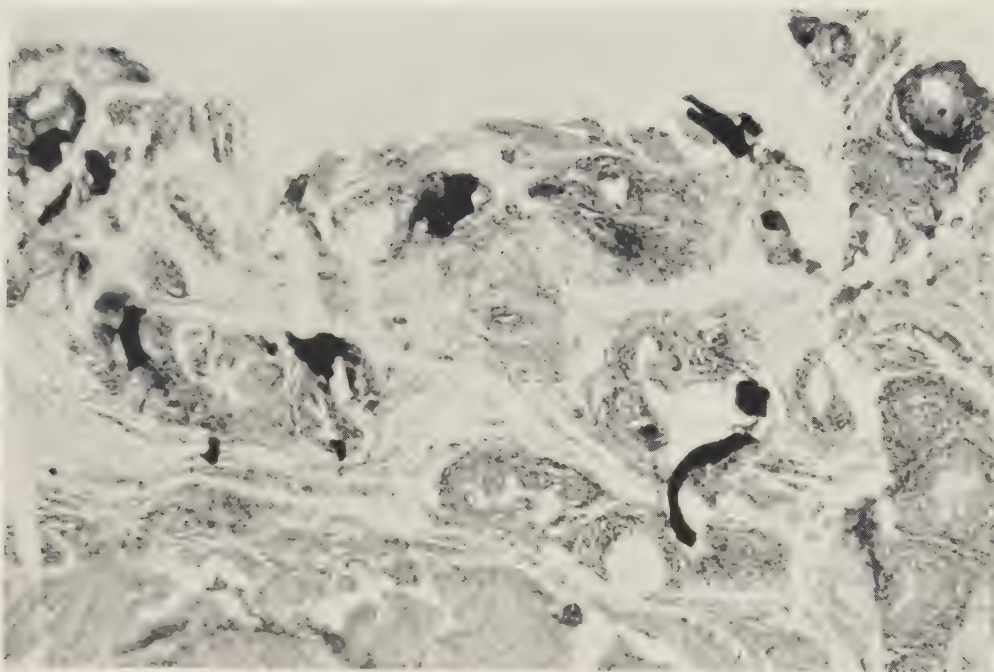


Rücken: Gefäße



Bein: Gefäße





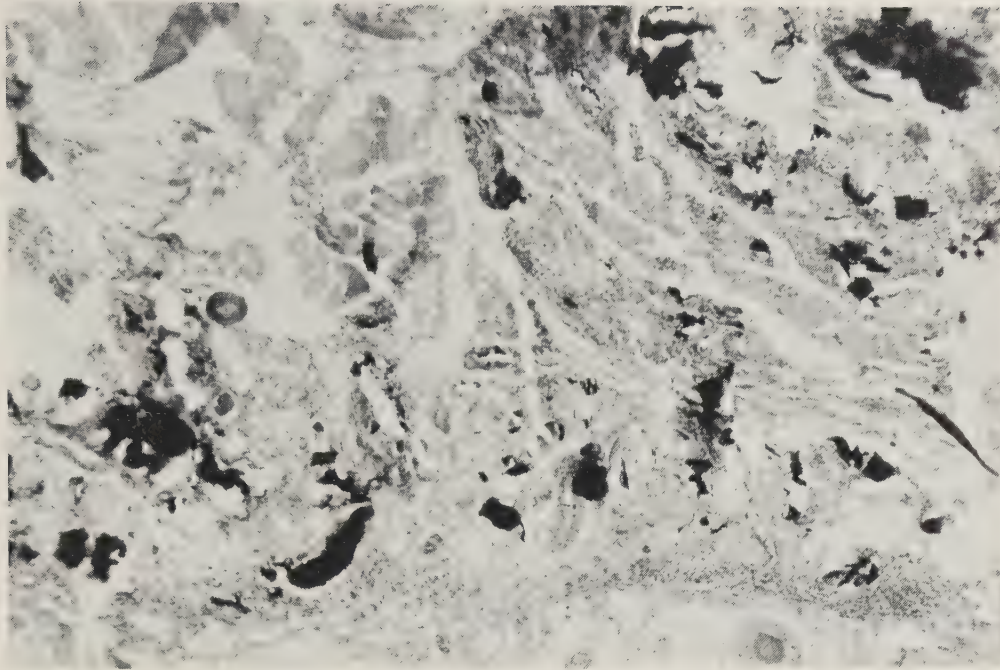
Rücken 4 Wochen
 PROTASUL-10
 Vergrößerung: 72 : 1

Abb. 1



Rücken 4 Wochen
 PROTASUL-2
 Vergrößerung: 72 : 1

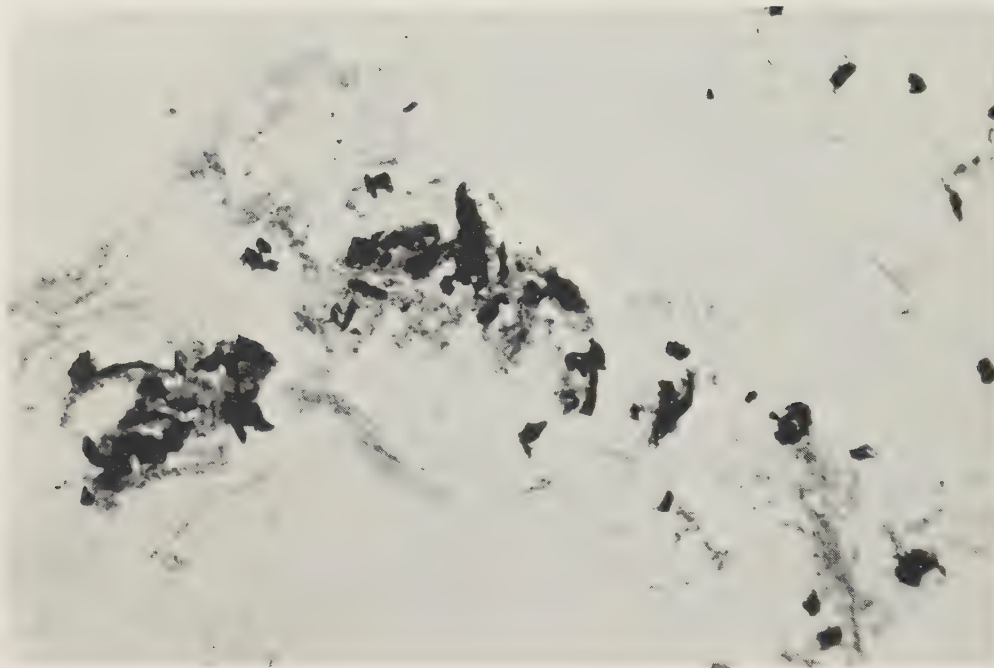
Abb. 1



Rücken 4 Wochen
Stahl AISI-316 L
Vergrößerung: 72 : 1

Abb. 1

Erklärung siehe Text



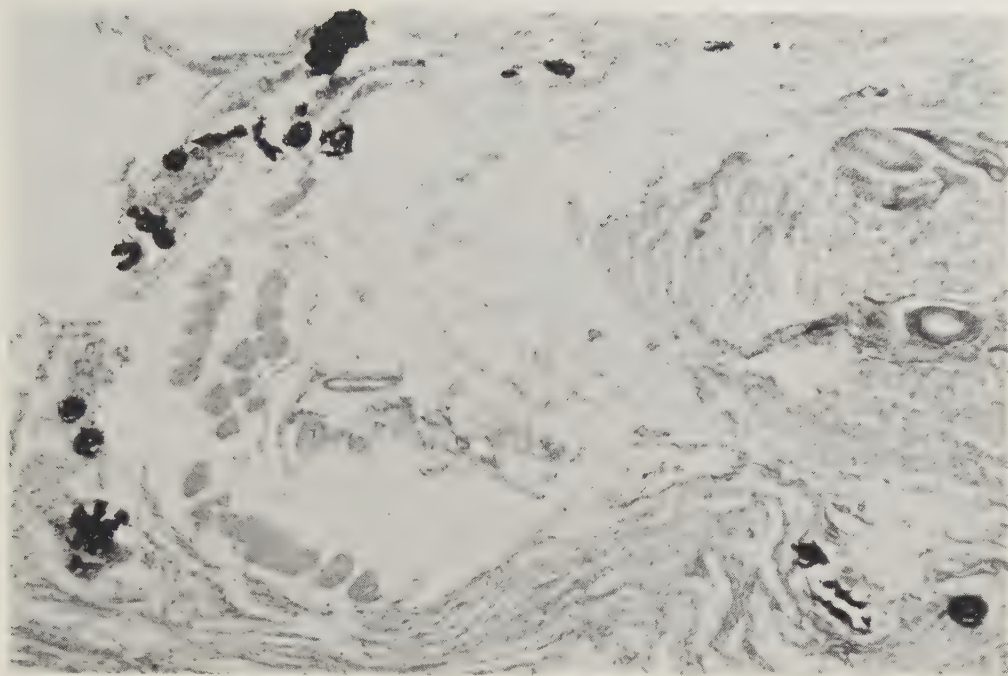
Rücken 1 Jahr
 PROTASUL-10
 Vergrößerung: 72 : 1

Abb. 2



Rücken 1 Jahr
 PROTASUL-2
 Vergrößerung: 72 : 1

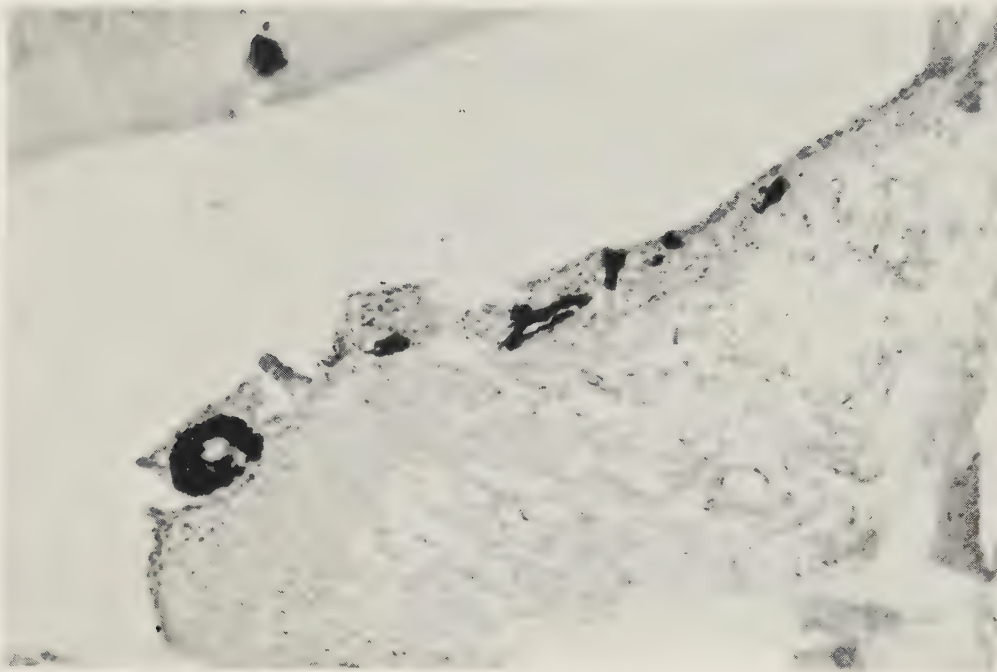
Abb. 2



Rücken 1 Jahr
Stahl AISI-316 L
Vergrößerung: 72 : 1

Abb. 2

Erklärung siehe Text



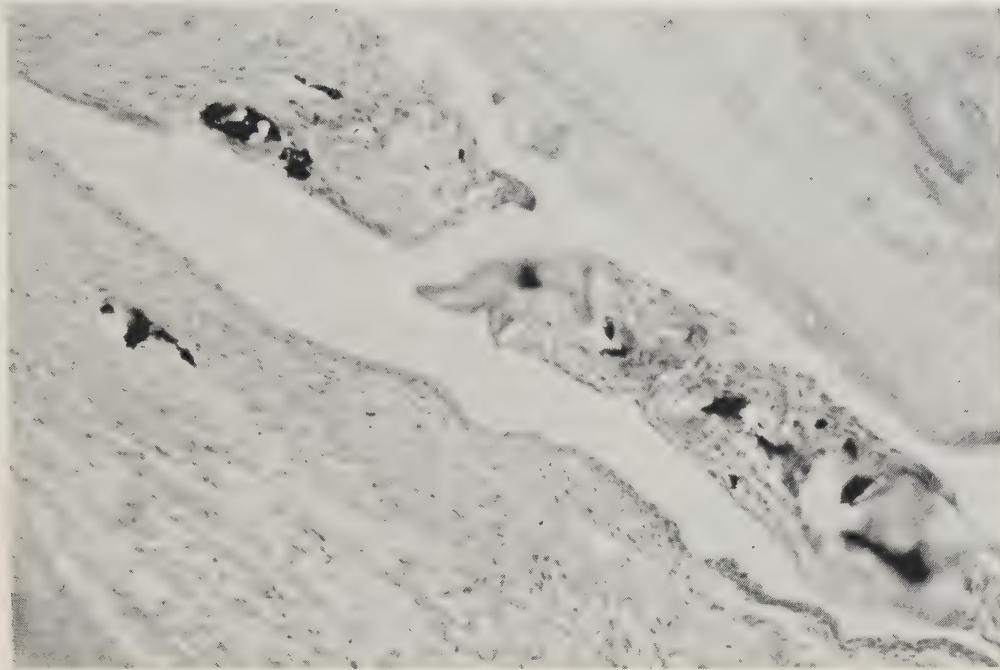
Bein 3 Wochen
 PROTASUL-10
 Vergrößerung: 180 : 1

Abb. 3



Bein 3 Wochen
 PROTASUL-2
 Vergrößerung: 180 : 1

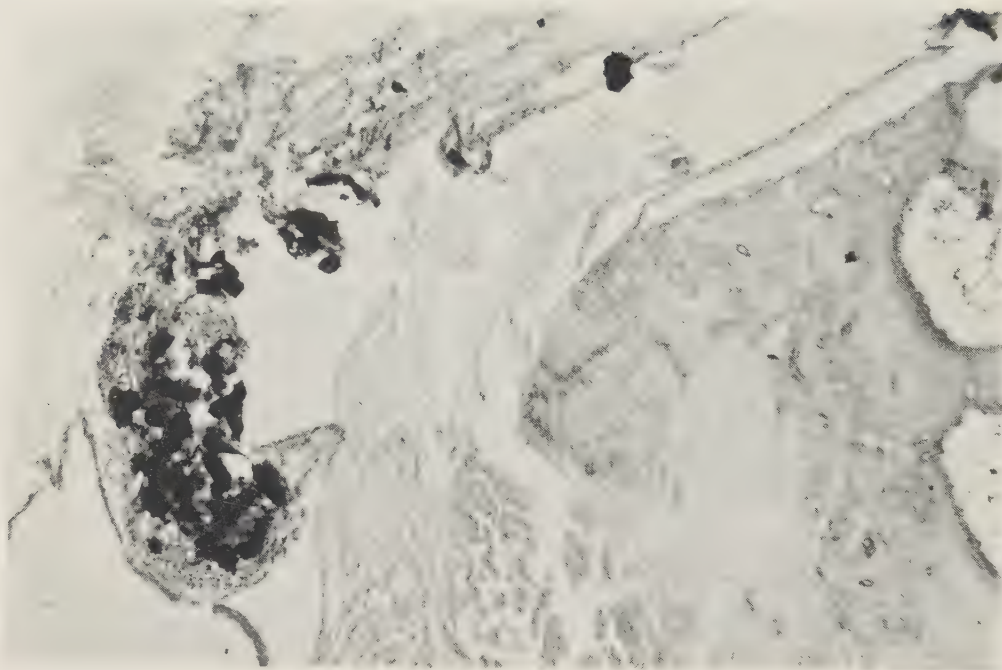
Abb. 3



Bein 3 Wochen
Stahl AISI-316 L
Vergrößerung: 180 : 1

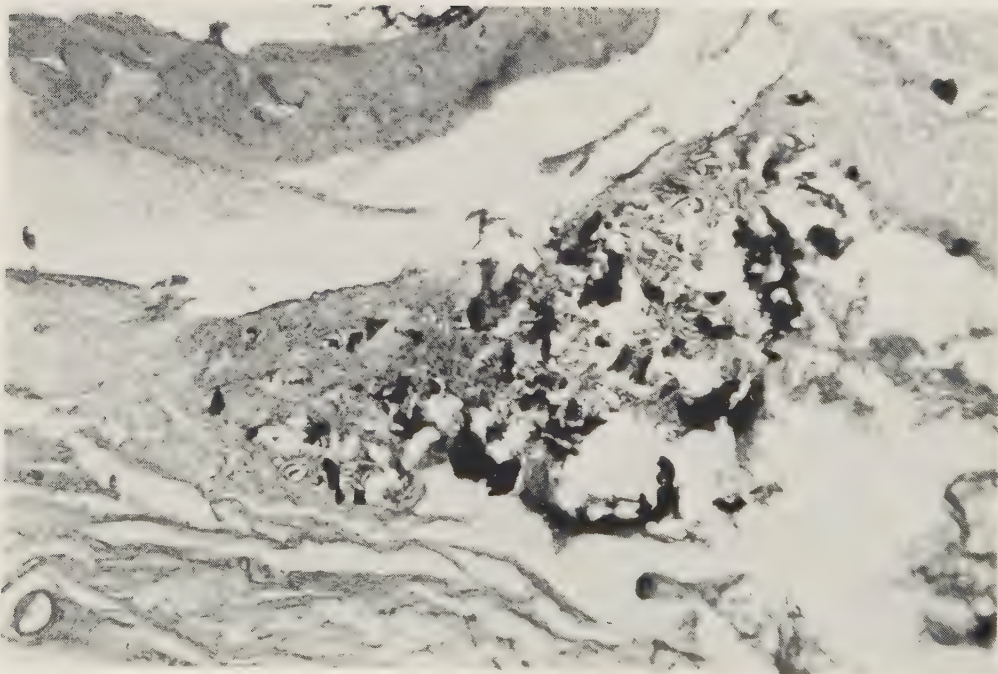
Abb. 3

Erklärung siehe Text



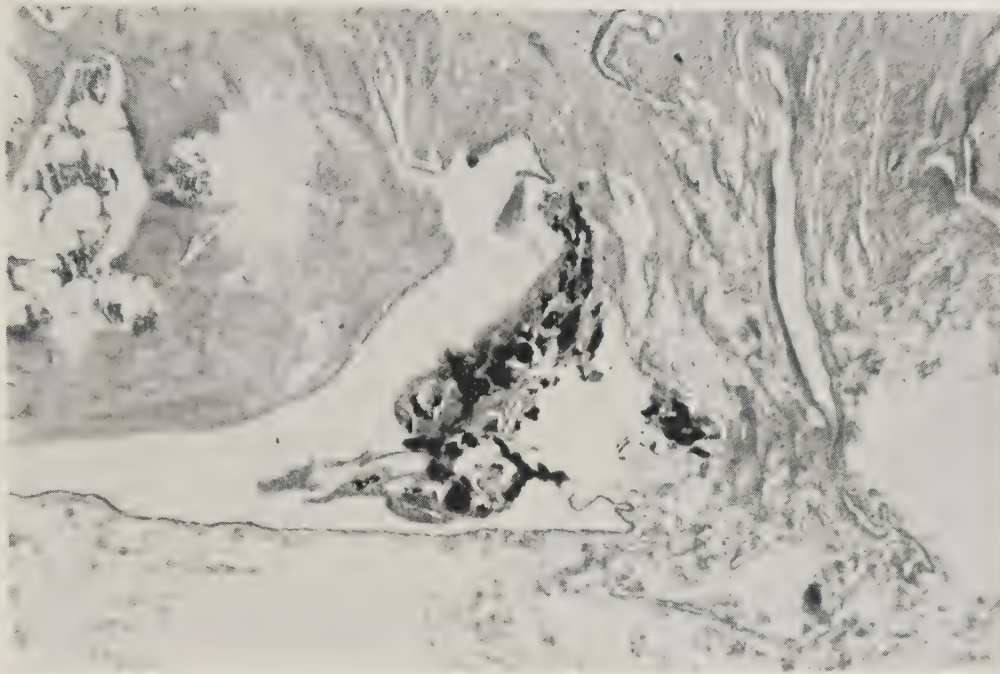
Bein 1 Jahr
 PROTASUL-10
 Vergrößerung: 72 : 1

Abb. 4



Bein 1 Jahr
 PROTASUL-2
 Vergrößerung: 72 : 1

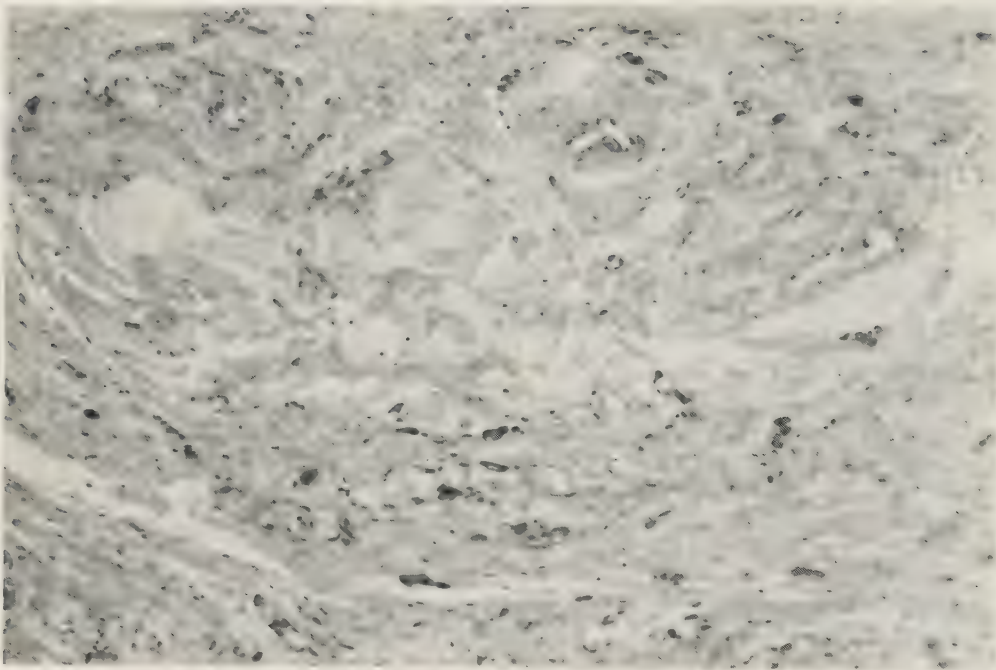
Abb. 4



Bein 1 Jahr
Stahl AISI-316 L
Vergrößerung: 72 : 1

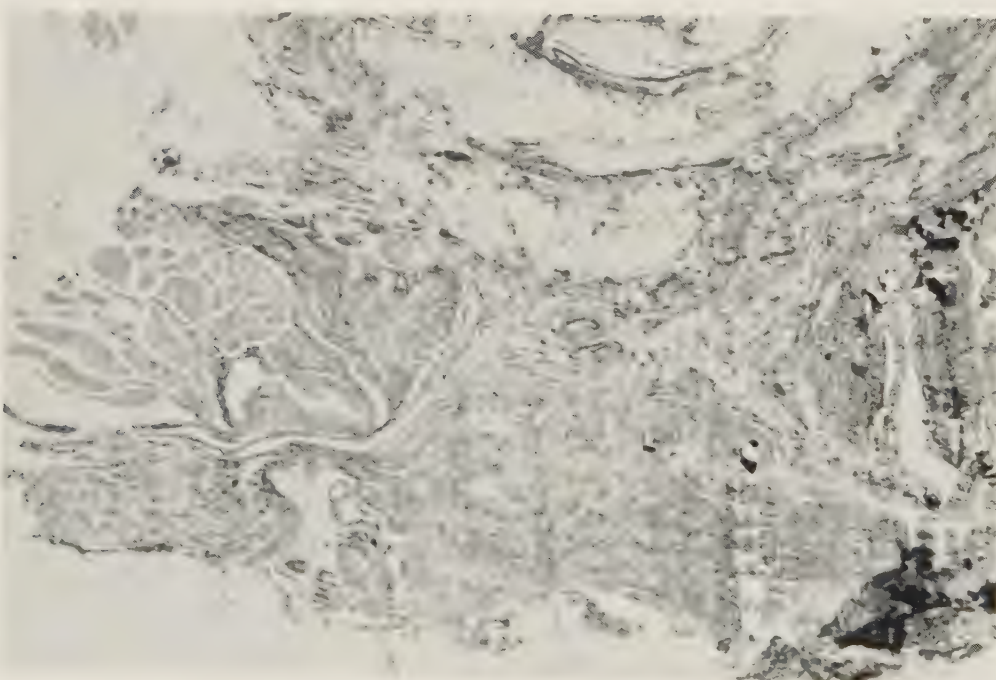
Abb. 4

Erklärung siehe Text



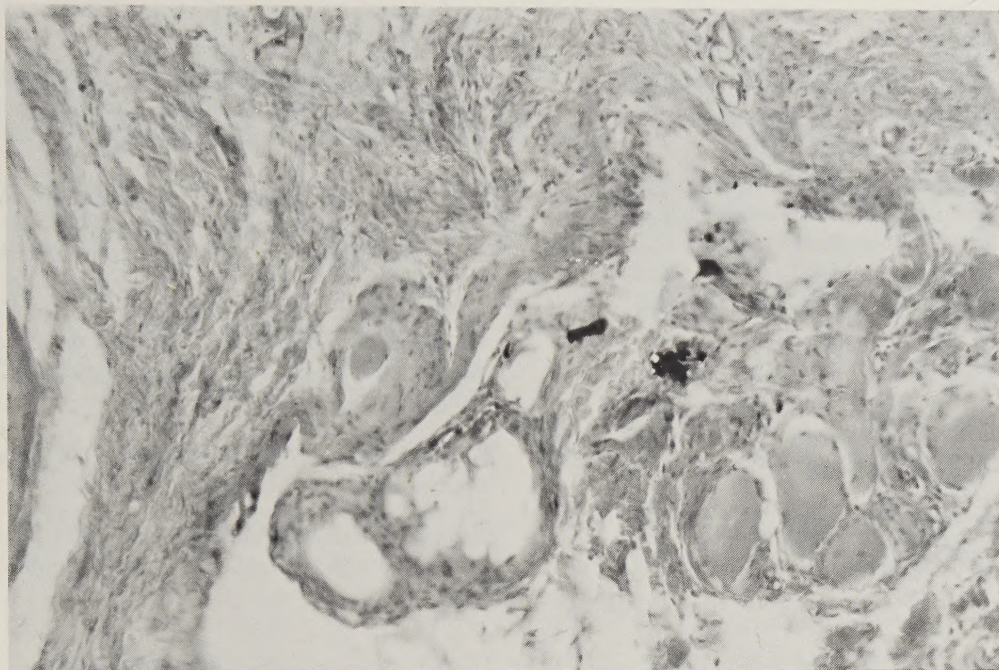
Rücken 12 Wochen
 PROTASUL-10
 Vergrößerung: 72 : 1

Abb. 5



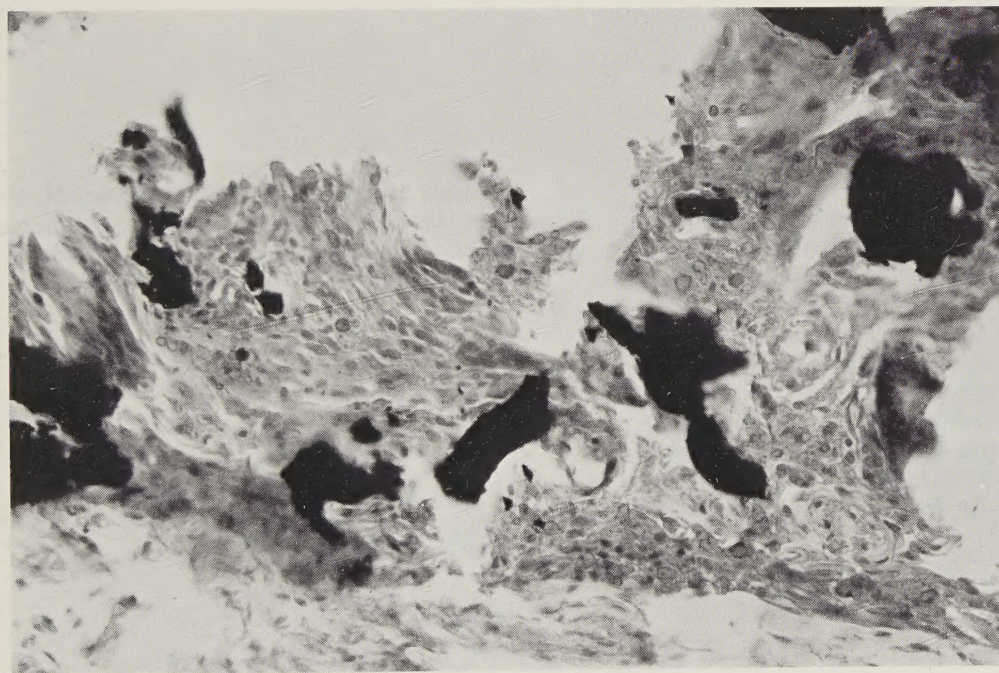
Rücken 6 Wochen
 PROTASUL-2
 Vergrößerung: 29 : 1

Abb. 6



Rücken 6 Wochen
 PROTASUL-2
 Vergrößerung: 180 : 1

Abb. 6



Rücken 12 Wochen
 Stahl AISI-316 L
 Vergrößerung: 288 : 1

Abb. 7

Erklärung siehe Text

8.2 Lebenslauf

Am 2. Juni 1948 wurde ich in Cottbus (Niederlausitz) als Sohn des Diplom-Ingenieurs Werner Kühne und seiner Ehefrau Gerda, geb. Herfarth, geboren.

Im Jahre 1954 siedelten wir in die Bundesrepublik Deutschland nach Hamburg um. 1955 wurde ich in die Ernst-Henning-Schule eingeschult und besuchte dort 4 Jahre die Grundschule. 1959 kam ich in den humanistischen Zweig der Hansa-Schule in Hamburg-Bergedorf bis einschließlich 9. Klasse.

1964 verzogen wir nach Neu-Isenburg. Dort besuchte ich den humanistischen Zweig des Leibniz-Gymnasiums in Offenbach am Main, an dem ich am 16. Juni 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1967 begann ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main das Medizinstudium und bestand am 1. Oktober 1968

die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 17. März 1970 die Ärztliche Vorprüfung und am 16. Juli 1973 die Ärztliche Prüfung.

Die ersten zwei Drittel der nachfolgenden Medizinalassistentenzeit leistete ich vom 1. Oktober 1973 bis 31. Januar 1974 in der Inneren Klinik, vom 22. Februar 1974 bis 21. Juni 1974 in der Chirurgischen Klinik des Stadtkrankenhauses in Offenbach am Main ab. Die letzten 4 Monate der Medizinalassistentenzeit war ich in der Chirurgischen Klinik am Hofgarten in Aschaffenburg tätig.

Am 15. November 1974 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Danach arbeitete ich bis 31. Januar 1975 als Assistent weiter in der Hofgartenklinik in Aschaffenburg.

Dieter Kühne

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Die Gewebsverträglichkeit verschiedener metallischer Implantatwerkstoffe in Pulverform; Vergleich einer neuentwickelten CoNiCrMoTi-Schmiedelegerung (PROTASUL-10) mit den bisher gebräuchlichen Implantatwerkstoffen CoCrMo-Guß (PROTASUL-2) und FeCrNiMo-Schmiedestahl (AISI-316 L)“ in der Orthopädischen Universitätsklinik (Friedrichsheim) zu Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. -G. Willert ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Offenbach/Main, den 10. Februar 1975

Dieter Kühne

